

# UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE FARMACIA  
Departamento de Química Orgánica y Farmacéutica



## TESIS DOCTORAL

**Síntesis orientada a diversidad de heterociclos nitrogenados a partir de  
chalconas**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

**Damiano Rocchi**

Directores

José Carlos Menéndez Ramos  
Juan Francisco González Matilla

**Madrid, 2015**

FACULTAD DE FARMACIA  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA Y FARMACÉUTICA



**SÍNTESIS ORIENTADA A DIVERSIDAD DE HETEROCICLOS  
NITROGENADOS A PARTIR DE CHALCONAS**

TESIS DOCTORAL

DAMIANO ROCCHI

Supervisors: José Carlos Menéndez Ramos  
Juan Francisco González Matilla

Madrid, Enero 2015





# ÍNDICE

English summary	1
Resumen	5
1. Introducción y objetivos	9
1.1 Reacciones generadoras de varios enlaces	11
1.2. Síntesis orientada a la diversidad (DOS)	12
1.2.1. El concepto de espacio químico	12
1.2.2. Síntesis orientada a una molécula objetivo (TOS)	14
1.2.3 Síntesis combinatoria	15
1.2.4. Síntesis orientada a la diversidad	16
1.3. Reacciones multicomponente como herramientas para la síntesis orientada a la diversidad	17
1.4- Objetivos	23
2. Síntesis de chalconas como materiales de partida	27
2.1. Introducción	29
2.1.1 Importancia de las chalconas	29
2.1.2. Antecedentes sintéticos	30
2.1.3 Química sostenible (" <i>Green Chemistry</i> ")	31
2.1.3.1. Aspectos generales	31
2.1.3.2. Uso de la irradiación con microondas en síntesis orgánica	31
2.1.3.3. Catalizadores heterogéneos	32
2.2. Objetivos	33
2.3. Resultados	33
2.4. Conclusiones	39
2.5. Parte experimental	39
2.5.1. General procedure for the clay-promoted chalcone synthesis	39
2.5.2. Clay-free procedure for synthesis of chalcones ( <b>43-45</b> ).	56
2.5.3. General procedure for clay-promoted double condensations	57
3. Síntesis multicomponente y algunas aplicaciones de mP terfenilos	61
3.1. Introducción	63
3.1.1 Importancia de los derivados de terfenilo	63
3.1.2. Antecedentes sintéticos	64
3.1.3 Reacciones multicomponente en la síntesis de terfenilos	67
3.2. Objetivos	71
3.3. Resultados y discusión	71
3.3.1. Síntesis de dihidro- <i>m</i> -terfenilos a través de una reacción multicomponente	71
3.3.2. Aromatización de los derivados de dihidro- <i>m</i> -terfenilo	77
3.3.3. Derivados de dihidro <i>m</i> -terfenilo como sensores de especies oxidantes	78
3.3.4. Derivados de <i>m</i> -terfenilo como inhibidores selectivos de ciclooxigenasa 1	83
3.4. Conclusiones	91
3.5. Parte experimental	92
3.5.1. General procedures for the multicomponent synthesis of <i>m</i> -terphenyls	92
3.5.2. General procedure for the multicomponent synthesis of <i>N</i> -aryl substituted <i>m</i> -terphenyls	108
3.5.3. General procedure for the one-pot MCR/aza Michael/ retro-aza Michael sequence	120
3.5.4. General procedure for the aromatization of dihydro derivatives.	129

3.5.5. Synthesis of compounds 129 and 167 <i>via</i> a dehydrogenation/hydrogenolysis sequence	145
3.5.6. General procedure for the saponification of anthranilic esters	145
3.5.7. General procedure for the synthesis of m-terphenylanilines by decarboxylation	148
3.5.8. General procedure for the synthesis of urea derivatives.	151
 4. Síntesis multicomponente y estudios biológicos iniciales de quinazolin-4(3H)-onas y sus 5,6-dihidro derivados	155
4.1. Introducción	157
4.1.1 Importancia de los derivados de quinazolin-4-(3H)-ona	157
4.1.2 Antecedentes sintéticos	159
4.1.2.1 Síntesis de quinazolina y de sus oxo derivados a partir de pirimidinas	159
4.1.2.2 Síntesis de quinazolin-4(3H)-onas y sus oxo derivados a partir de bencenos	160
4.2. Objetivos	165
4.3. Resultados	166
4.3.1. Reacción de Niemestowski promovida por irradiación con microondas focalizadas	166
4.3.2. Síntesis multicomponente secuencial de 5,6-dihidroquinazolin-4(3H)-onas	167
4.3.3. Estudio de la aromatización de los derivados de 5,7-diaryl-5,6-dihidroquinazolin-4(3H)-ona	169
4.3.4. Estudios de actividad antifúngica	170
4.3.4.1 Antecedentes	170
4.3.4.2 Resultados	172
4.4. Conclusiones	173
4.5. Parte experimental	174
4.5.1. General procedure for the one-pot synthesis of 5,6-dihydroquinazolin-4(3H)-ones 6	174
4.5.2. General procedure for the synthesis of 5,7-diarylquinazolin-4(3H)-ones	181
 5. Síntesis multicomponente de carbazoles polisustituidos	185
5.1. Introducción	187
5.1.1 Importancia de los derivados de carbazol	187
5.1.2 Antecedentes sintéticos de la síntesis de carbazoles	190
5.1.3. Antecedentes de reacciones de deshidrogenación con nitrobenzeno	195
5.2. Objetivos	198
5.3. Resultados	199
5.3.1. Síntesis de 1-aryl-3-butylamino-9H-carbazol-4-carboxilato de metilo. Estudio de las condiciones de ciclación	199
5.3.2. Síntesis multicomponente secuencial de carbazoles a partir de chalconas	200
5.3.3. Determinación estructural de los carbazoles	203
5.3.4. Propuesta mecanística	205
5.3.5. Reacciones de desaminación aromática y síntesis de carbazoles por aplicación de la reacción de Cadogan	208
5.3.6. Síntesis de indolocarbazoles	210
5.4. Conclusiones	211
5.5. Parte experimental	213
5.5.1. Synthesis of ethyl 2-methyl-4-(2-nitrophenyl)-6-phenylpyridine-3-carboxylate (213).	213
5.5.2. General procedure for the preparation of carbazoles	213
5.5.3. General procedure for the deamination reactions	220
5.5.4. General procedure of the microwave-assisted Cadogan reaction for the synthesis of carbazoles <b>231</b> and <b>232</b> and indolocarbazoles <b>233-235</b>	221
5.5.5. Synthesis of ethyl-6-butylamino-2,4-di-(4-bromophenyl)-3,5-dinitro-benzoate (236).	224
 6. Síntesis de dihidroacridonas y acridonas	225
6.1. Introducción	227

6.1.1 Importancia de los derivados de 9-acridona	227
6.1.2 Antecedentes sintéticos	228
6.2. Objetivos	232
6.3 Resultados	233
6.3.1. Síntesis de dihidroacridonas	233
6.3.2 Estudio de la aromatización de 1,3-diaril-1,2-dihidroacridin-9(10 <i>H</i> )-onas	234
6.4. Propuesta mecanística	236
6.5. Conclusiones	236
6.6. Parte experimental	238
6.6.1. General procedure for the synthesis of 1,3-diaryl-1,2-dihydroacridin-9(10 <i>H</i> )-ones.	238
6.6.2. General procedure for the synthesis of 1,3-diaryl-acridin-9(10 <i>H</i> )-ones.	243
<b>7. Síntesis de fenantridin-6(5<i>H</i>)-onas y quinolino[4,3,2-<i>k</i>]acridinas</b>	249
7.1. Introducción a las fenantridin-6-onas	251
7.1.1 Importancia de los derivados de fenantridin-6-ona	251
7.1.2 Antecedentes sintéticos de fenantridin-6-onas	252
7.2. Introducción a las quinolino[4,3,2- <i>k</i> ]acridinas	256
7.2.1 Importancia de los sistemas de quinolino[4,3,2- <i>k</i> ]acridina	256
7.2.2 Antecedentes sintéticos de quinolino[4,3,2- <i>k</i> ]acridinas	257
7.3. Objetivos	259
7.4 Resultados	259
7.5. Estudios de actividad biológica	263
7.6. Conclusiones	263
7.7. Parte experimental	264
7.7.1. General procedure for the synthesis of phenanthridin-6(5 <i>H</i> )-ones	264
7.7.2. Synthesis of 7-(methyl(phenyl)amino)-9-phenylphenanthridin-6(5 <i>H</i> )-one (269).	269
7.7.3. General procedure for the synthesis of quinolino[4,3,2- <i>k</i> ]acridines via a microwave-assisted Bischler-Napieralski reaction	269
7.7.4. 8-Methyl-6-phenyl-8 <i>H</i> -quinolino[4,3,2- <i>k</i> ]acridine (272).	271
7.7.5. 8,13-Dimethyl-6-phenyl-8 <i>H</i> -quinolino[4,3,2- <i>k</i> ]acridinium iodide (273).	271
<b>8. Conclusiones</b>	273
<b>9. Espectros representativos</b>	277



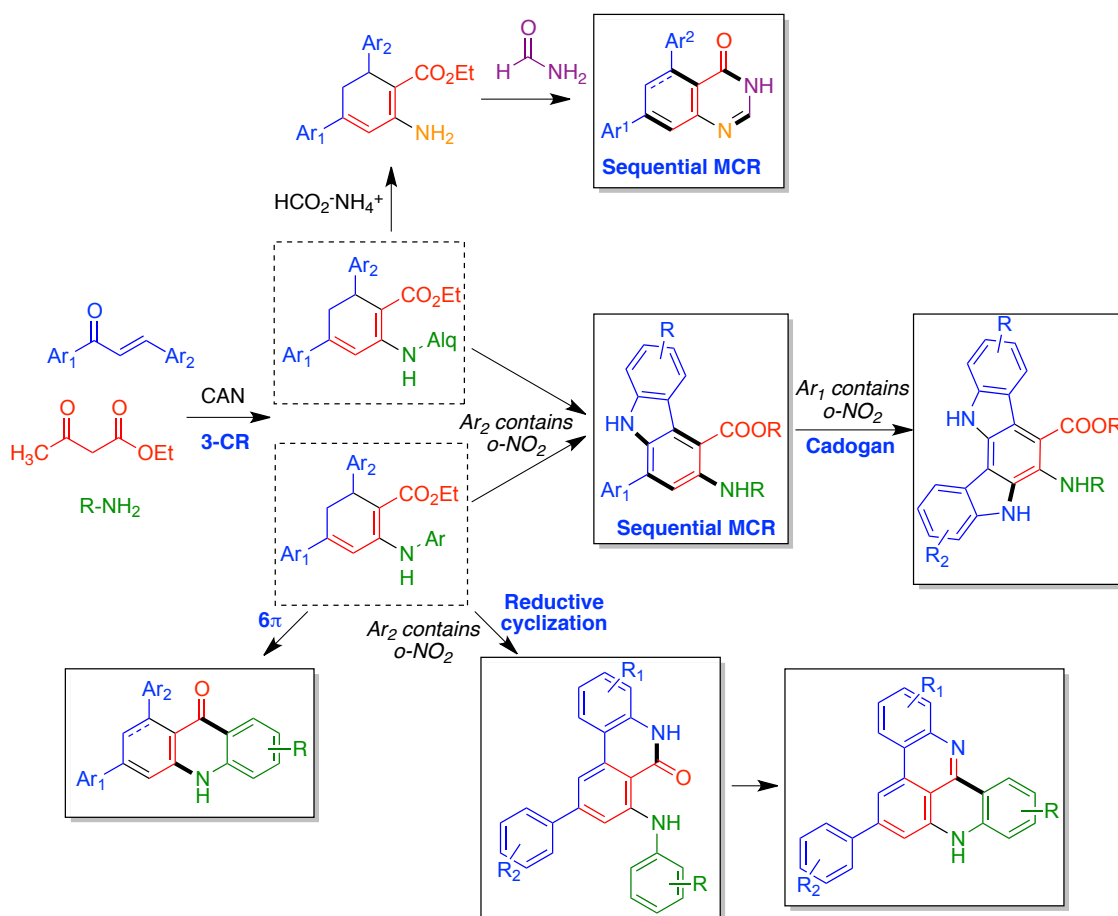
## English summary of the doctoral thesis “Diversity-oriented synthesis of nitrogen heterocycles from chalcones”

### 1. Introduction

Very often, two compounds with similar structures have similar biological responses. Therefore, in order to increase the probability of discovering compounds with innovative biological profiles it is necessary to apply synthetic methodologies that are able to generate the broadest molecular diversity. The approach, known as Diversity-Oriented Synthesis (DOS), aims at the preparation of libraries of compounds endowed with framework diversity and thereby occupying large fractions of chemical space. It has been shown that traditional synthetic methods tend to generate compounds whose structures are clustered around known frameworks, and that therefore new approaches are required. In the present thesis, we employ the *build-couple-pair* approach, in which an initial multicomponent reaction is followed by complexity and diversity-generating reactions, generally cyclizations.

### 2. Aims

The present thesis aims at the development of new multicomponent reactions as versatile tools for the generation of structural diversity and their subsequent use in the build-couple pair approach. More specifically, we have developed a new method for the preparation of *meta*-terphenyl frameworks as precursors to heterocyclic systems of



relevance in the fields of medicinal and materials chemistry. The focus on heterocycles is due to the fact that they constitute around 70% of compounds currently marketed in agrochemistry and in the areas of human and animal health.

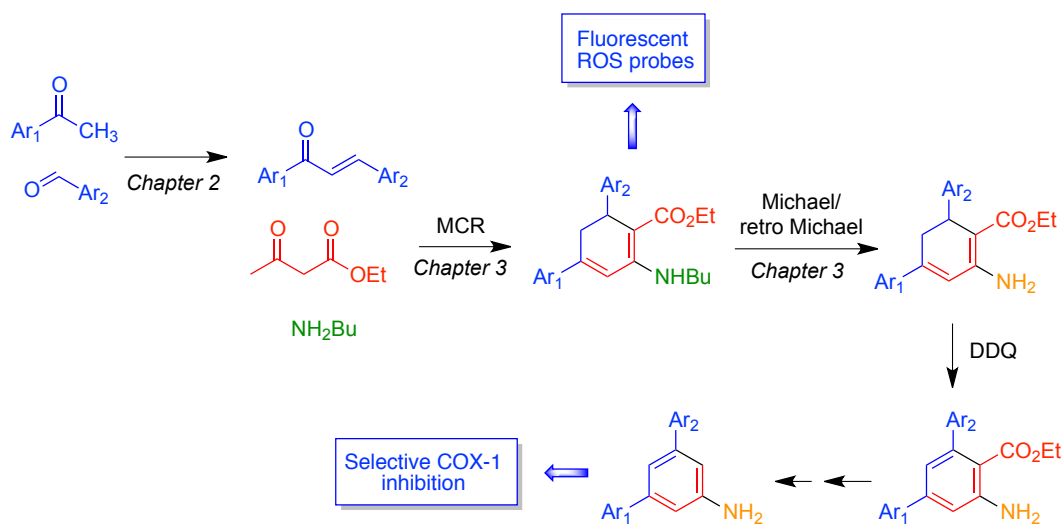
### 3. Results

The thesis has been organized in seven chapters, and the main results obtained in each of them are summarized below.

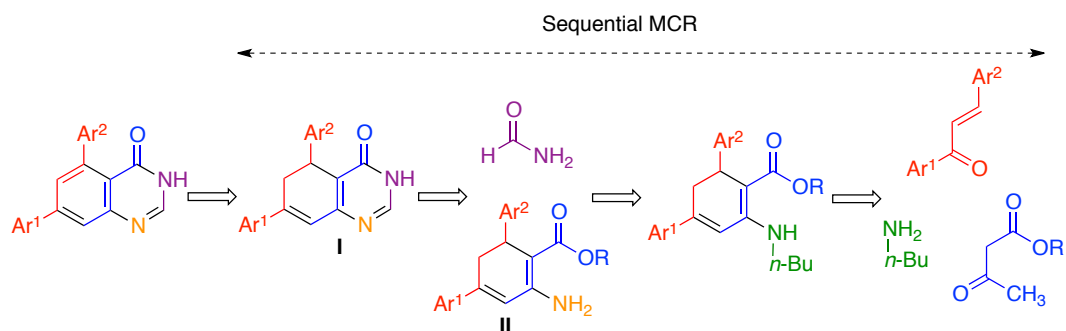
Chapter 1 contains a general introduction to diversity-oriented synthesis and multicomponent reactions.

Chapter 2 describes a new protocol for the preparation of  $\alpha,\beta$ -unsaturated ketones by aldol condensations promoted by an acidic clay (montmorillonite KSF) as an heterogeneous catalyst. This thermal process was aided by the use of focused microwaves as the heating system. These conditions were applied to the synthesis of a large library of chalcones, which were employed as starting materials for subsequent studies.

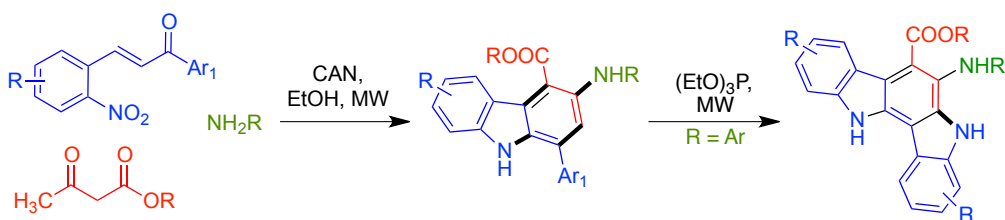
Chapter 3 describes the development and optimization of a multicomponent reaction between chalcones,  $\beta$ -dicarbonyl compounds and amines for the preparation of dihydro-*m*-terphenyl derivatives and the study of its scope. The synthesis of *N*-unsubstituted amines via a Michael-retro Michael reaction with ammonia is also described. Some of the dihydro-*m*-terphenyls thus obtained have been studied as fluorescent probes for biologically relevant oxidants (ROS). Furthermore, some amino-*m*-terphenyls have shown a very promising activity as selective inhibitors of COX-1.



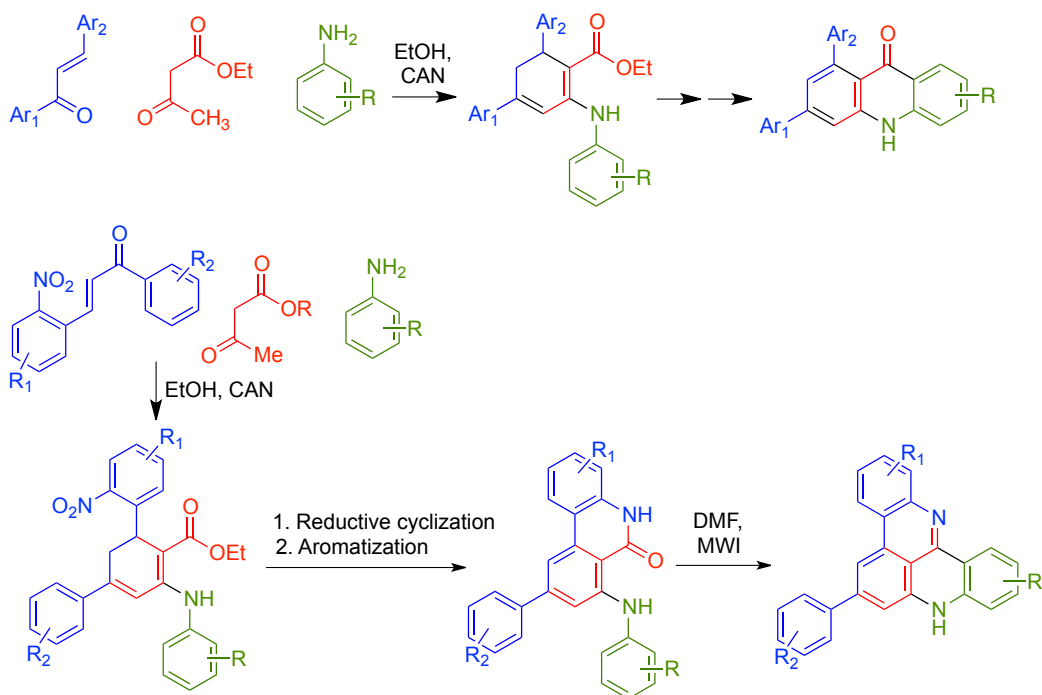
In chapter 4 we describe the extension of the MCR described in Chapter 3 to the development of a one-pot sequential multicomponent method for the synthesis of quinazolin-4-ones. The antifungal activity of some of these compounds has also been studied.



Chapter 5 describes a multicomponent strategy for the synthesis of carbazoles by application of the MCR developed in Chapter 3 to chalcones bearing an *o*-nitro substituent at the Ar<sup>1</sup> ring. This novel reactions creates four bonds and two rings and constitutes an example of a multicomponent reaction that includes a C-H functionalization step. Some of these compounds were subsequently transformed into indolo[2,3-*a*]carbazoles using the Cadogan reaction.



In Chapter 6 we report the synthesis of acridin-9-ones by intramolecular cyclization of *N*-aryl-*m*-terphenyl derivatives described in Chapter 3 via a 6 $\pi$  electrocyclicization process. Finally, in Chapter 7 we describe a new route to phenanthridin-6-ones by reductive cyclization of *m*-terphenyls containing an *o*-nitro group at the Ar<sup>2</sup> ring. Some of these compounds were transformed into quinolino[4,3,2-*kl*]acridines, promising as telomerase inhibitors, using Bischler-Napieralski chemistry.





#### 4. Conclusions

1. The focused microwave-promoted reaction between acetophenones and aromatic aldehydes in the presence of montmorillonite KSF constitutes an efficient and reproducible method for the synthesis of chalcones.
2. The cerium ammonium nitrate (CAN)-catalyzed, focused microwave-promoted multicomponent reaction between chalcones,  $\beta$ -dicarbonyl compounds and amines affords dihydro-*m*-terphenyls bearing an alkyl anthranilate structural fragment. Some of these compounds are good fluorescent probes for reactive oxygen species (ROS).
3. Some 3'-amino-*m*-terphenyl derivatives are selective inhibitors of cyclooxygenase 1, an emerging target for neuroinflammation processes.
4. The CAN catalyzed reaction between chalcones,  $\beta$ -ketoesters and butylamine, followed by treatment with ammonium formate and then with formamide, constitutes a sequential multicomponent route to 5,7-diaryl-5,6-dihydroquinazolin-4-ones. These compounds were aromatized using a novel protocol based on their treatment with N-bromosuccinimide under microwave irradiation.
5. The reaction between 2-nitrochalcones,  $\beta$ -ketoesters and primary amines in the presence of CAN affords 1-arylcarbazoles in one step, in a process that generates four bonds and two cycles and comprises a C-H functionalization step. Some of these compounds were employed as precursors to indolo[3,2-*a*]carbazole systems using Cadogan reactions.
6. 3'-Arylamino-*m*-terphenyl derivatives were transformed into 1,3-diaryl-1,2-dihydroacridin-9(10*H*)-ones under thermal conditions, presumably *via* a  $6\pi$  electrocyclic reaction of an intermediate ketone.
7. The reductive cyclization of dihydro-*m*-terphenyls arising from 2-nitrochalcones leads to 7-alkyl(aryl)amino-9-arylphenantridin-6(5*H*)-ones. The N-aryl derivatives of this system can be transformed into quinolino[4,3,2-*kl*]acridines, which are promising as telomerase inhibitors, under Bischler-Napieralski conditions.

## Resumen de la tesis doctoral “Síntesis orientada a diversidad de heterociclos nitrogenados a partir de chalconas”

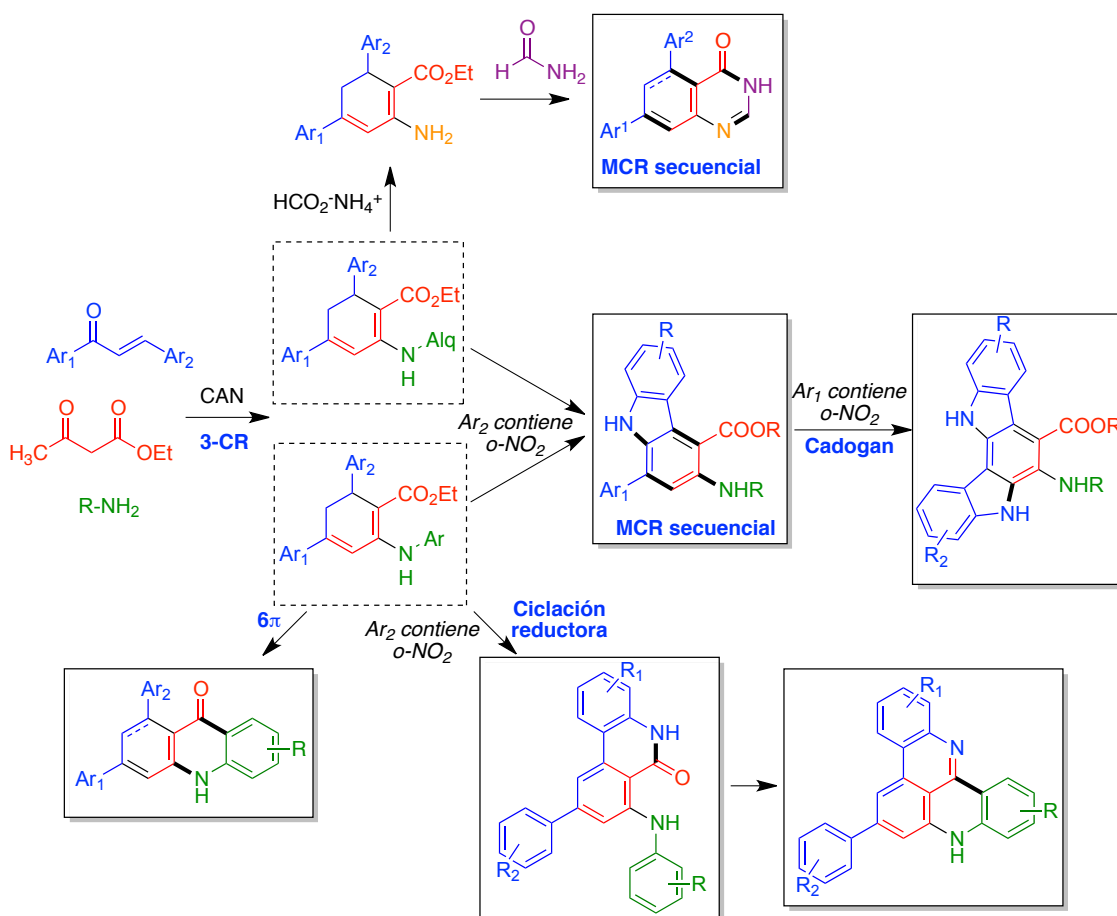
### 1. Introducción

Con mucha frecuencia, dos compuestos con estructuras similares producen respuestas biológicas similares. Por tanto, es importante disponer de procesos químicos capaces de generar una elevada diversidad estructural para incrementar la probabilidad de descubrir compuestos innovadores. La síntesis orientada a la diversidad es una nueva aproximación para encontrar series de compuestos con alta diversidad estructural, de tal forma que ocupen posiciones alejadas entre sí dentro del espacio químico. Se ha demostrado que los planteamientos sintéticos convencionales no tienden a generar moléculas cuyas estructuras tridimensionales presenten una elevada diversidad, existiendo una tendencia a preparar esqueletos previamente conocidos.

En la presente memoria se utiliza una aproximación a la síntesis orientada a diversidad basada en la aproximación *build-couple-pair*, en la que una reacción multicomponente inicial va seguida de una serie de reacciones de ciclación generadoras de complejidad y diversidad molecular.

### 2. Objetivos

El presente trabajo se enmarca en el contexto del desarrollo de reacciones multicomponente, como herramienta versátil para la obtención de diversidad estructural



y pretende contribuir al desarrollo de nuevos procesos de funcionalización de sistemas *meta*-terfenílicos como precursores de compuestos de interés en el campo de la química médica y de materiales. En particular, hemos centrado nuestro objetivo en el estudio de las condiciones de ciclación para la obtención de diversos sistemas heterocíclicos nitrogenados, ya que constituyen aproximadamente el 70% de los compuestos comerciales empleados en agroquímica y en el área de la salud humana y animal.

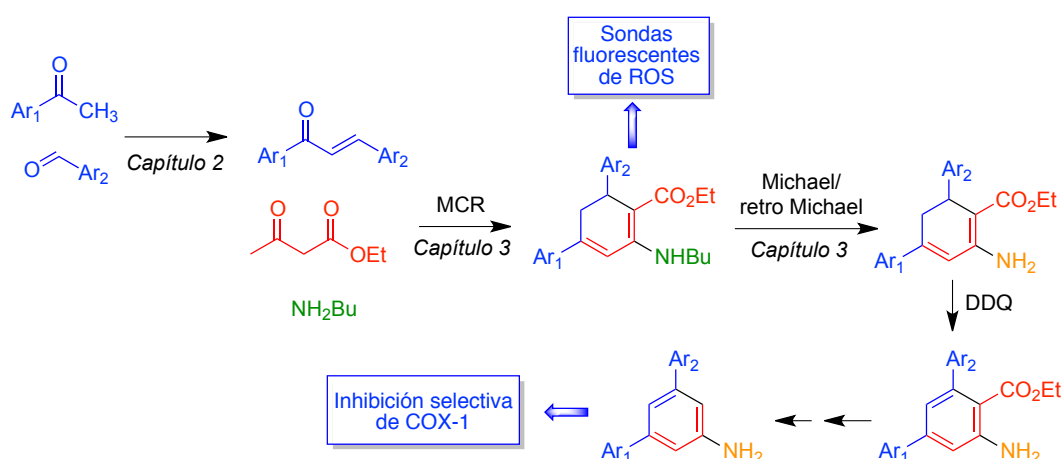
### 3. Resultados

La memoria se ha organizado en siete capítulos, cuyos principales resultados se resumen a continuación.

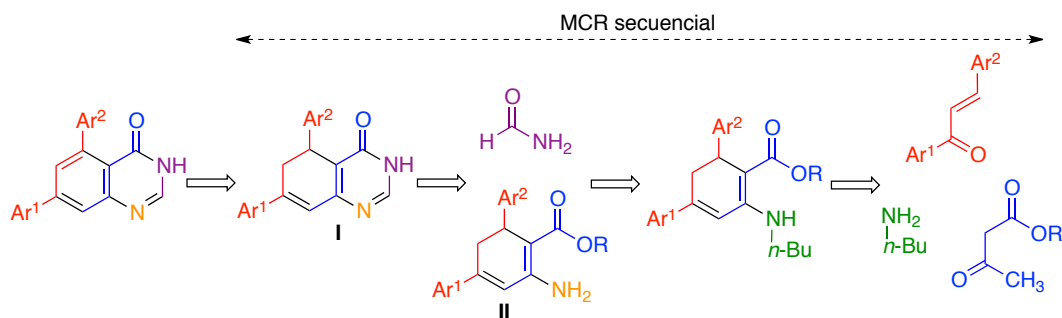
En el capítulo 1 se da una introducción a la síntesis orientada a la diversidad y su consecución mediante reacciones multicomponente.

En el capítulo 2 se describe una nueva metodología sintética para la obtención de compuestos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados mediante el empleo de arcillas ácidas (montmorillonita KSF) como catalizadores heterogéneos en un proceso térmico asistido por calentamiento con microondas focalizadas. Estas condiciones se aplican a la obtención de las chalconas necesarias como materiales de partida para capítulos posteriores.

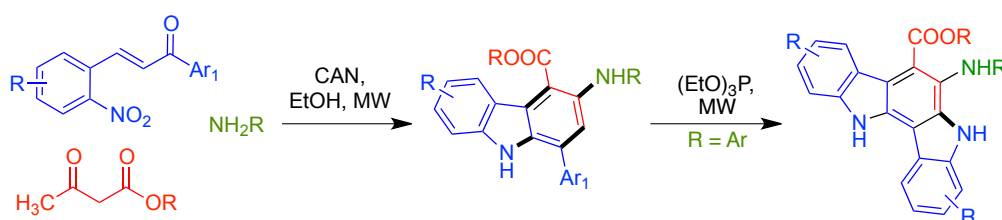
En el capítulo 3 se describe el alcance y estudio de las condiciones de reacción óptimas para la obtención de sistemas *meta*-terfenílicos por medio de una reacción multicomponente entre chalconas, compuestos  $\beta$ -dicarbonílicos y aminas, así como la modificación de la funcionalización contenida en el anillo central. Se ha investigado el empleo de los derivados de dihidro-*m*-terfenilo como marcadores fluorescentes de especies oxidantes de interés biológico (ROS). Además, algunos de los compuestos obtenidos han demostrado una prometedora actividad como inhibidores selectivos de COX-1.



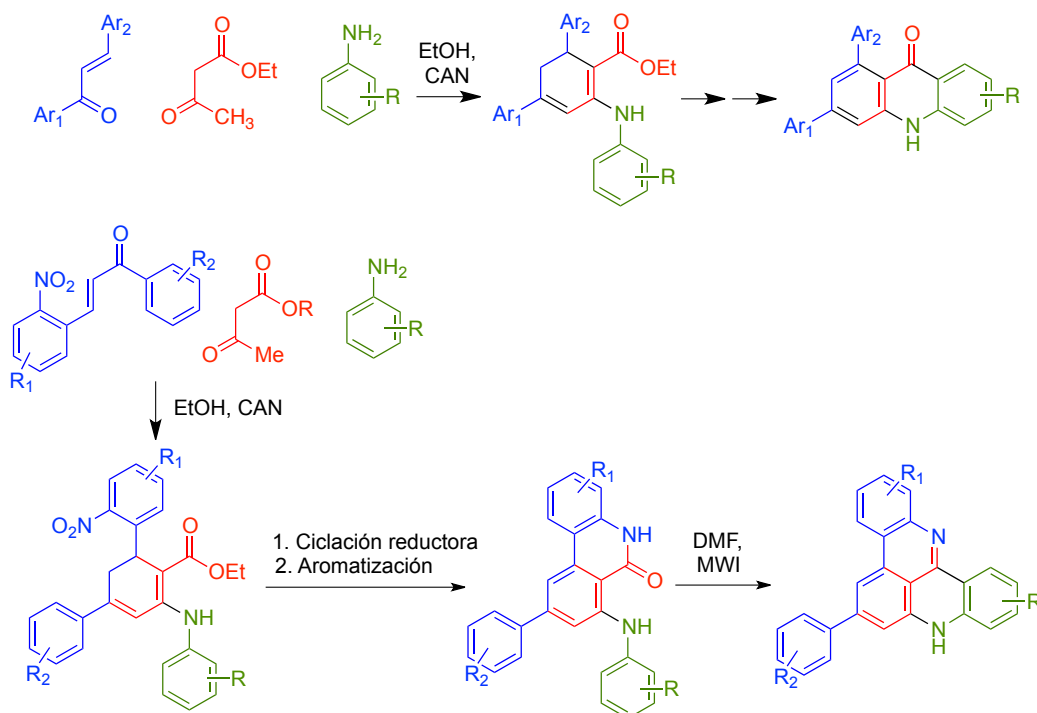
En el capítulo 4 se describe el desarrollo de un método multicomponente secuencial para la síntesis de quinazolin-4-onas, en un proceso *one-pot* basado en la reacción multicomponente central de este trabajo. También se describen los resultados de actividad antifúngica encontrados para algunos de estos compuestos.



En el capítulo 5 se describe una nueva estrategia para la síntesis multicomponente de carbazoles mediante la modificación de las condiciones desarrolladas en el capítulo 3. Este método supone la creación de cuatro enlaces y dos ciclos en una operación, y constituye el primer ejemplo de una reacción multicomponente que incluye una etapa de funcionalización C-H. También se describe la transformación de algunos de estos compuestos en indolo[3,2-*a*]carbazoles en condiciones de Cadogan



En el capítulo 6 se describe la síntesis de acridin-9-onas a partir de los derivados de N-aril-*m*-terfenilo obtenidos por medio de la reacción multicomponente, en una secuencia sintética de dos pasos de reacción. Finalmente, en el capítulo 7 describimos un nuevo proceso de obtención de sistemas heterocíclicos de tipo fenantridina y quinoacridina, basado en el empleo de los sistemas de meta-terfenilo obtenidos mediante la reacción multicomponente.



#### 4. Conclusiones

1. La reacción entre acetofenonas y aldehídos aromáticos promovida por irradiación con microondas focalizadas en presencia de montmorillonita KSF constituye un método eficiente y reproducible para la síntesis de chalconas.
2. La reacción multicomponente entre chalconas, compuestos  $\beta$ -dicarbonílicos y aminas catalizada por nitrato cérico amónico (CAN) en condiciones de irradiación con microondas conduce a dihidro-*m*-terfenilos con un fragmento estructural de antranilato de alquilo. Algunos de estos compuestos son buenos marcadores fluorescentes para la determinación de especies reactivas de oxígeno (ROS).
3. Algunos derivados de 3'-amino-*m*-terfenilo son inhibidores selectivos de ciclooxigenasa 1, una diana emergente en procesos de neuroinflamación.
4. La reacción catalizada por CAN entre chalconas,  $\beta$ -cetoésteres y butilamina, seguida de tratamiento con formiato amónico y posteriormente con formamida, constituye un proceso multicomponente secuencial que proporciona derivados de 5,7-diaril-5,6-dihidroquinazolin-4-onas. Estos compuestos se aromatizaron mediante un nuevo procedimiento basado en su tratamiento con N-bromosuccinimida en condiciones de irradiación con microondas.
5. La reacción entre 2-nitrochalconas,  $\beta$ -cetoésteres y aminas primarias en presencia de CAN proporciona 1-arilcarbazoles en un solo paso, en un proceso que genera cuatro enlaces y dos ciclos en una operación y que incluye una etapa de funcionalización C-H. Algunos de estos compuestos se han utilizado como precursores de sistemas de indolo[3,2-*a*]carbazol mediante reacciones de Cadogan.
6. Los derivados de 3'-arilamino-*m*-terfenilo pueden transformarse en 1,3-diaril-1,2-dihidroacridin-9(10*H*)-onas en condiciones térmicas, presumiblemente a través de procesos electrocíclicos  $6\pi$  de cetenas intermedias.
7. La ciclación reductora de dihidro-*m*-terfenilos procedentes de chalconas con un grupo 2-nitro conduce a 7-alquil(aril)amino-9-arilfenantridin-6(5*H*)-onas. Los N-aril derivados pueden transformarse en quinolino[4,3,2-*kl*]acridinas, prometedoras como inhibidores de telomerasa, en condiciones de Bischler-Napieralski.

## **1. Introducción y objetivos**



## 1.1. Reacciones generadoras de varios enlaces

El progreso de la química sintética es esencial para el avance de la ciencia, ya que sin la capacidad de crear nuevas entidades químicas es imposible disponer de nuevos fármacos, nuevos materiales, conseguir descubrimientos en el campo de la genética química, etc. Esto debe llevar al químico sintético a seguir investigando en la búsqueda de nuevos métodos y herramientas de síntesis, que permitan la obtención de nuevas estructuras o nuevas metodologías, más rápidas, efectivas y respetuosas con el medio ambiente.

Los avances de la síntesis orgánica están condicionados por la necesidad de desarrollar nuevos métodos, que actualmente están sometidos a exigencias muy superiores a las tradicionales de quimio-, regio- y estereoselectividad y pueden resumirse como sigue:

- (a) Aspectos económicos: bajo consumo de energía, materias primas y recursos humanos.
- (b) Simplicidad operacional, que implica la posibilidad de desarrollar métodos automatizados.
- (c) Utilización de materiales de partida, reactivos y catalizadores sencillos y asequibles.
- (d) Bajo impacto medioambiental, lo que supone un mínimo empleo de disolventes orgánicos y la consideración de parámetros tales como la economía atómica.
- (e) Eficiencia sintética, que se traduce en la capacidad de generación de la máxima diversidad y complejidad moleculares en el mínimo número de etapas.

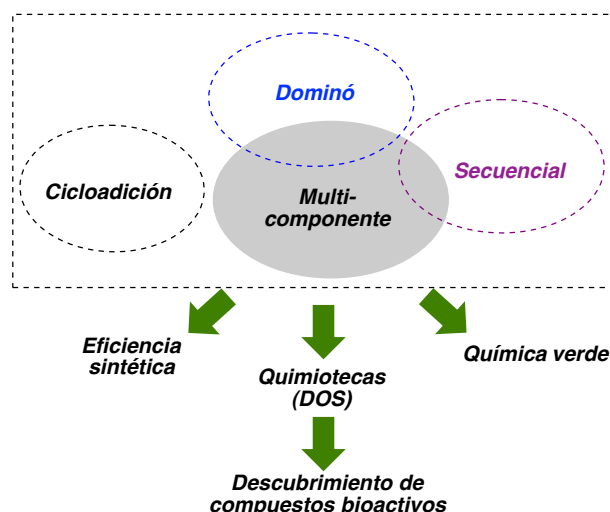
En relación con estos requisitos, el desarrollo de procesos que permitan la creación de varios enlaces en una sola operación (*multibond-forming reactions*)<sup>1</sup> se ha convertido en un objetivo sumamente atractivo, que constituye una de las fronteras de la síntesis orgánica actual<sup>2</sup> y que está estrechamente relacionada con los objetivos de la presente tesis. En la figura 1.1 se propone una clasificación de los principales tipos de reacciones que conducen a este objetivo, las relaciones entre ellas y su relevancia en varios campos de la Química.

---

<sup>1</sup> Revisión general de las reacciones capaces de generar varios enlaces: Coquerel, Y.; Boddaert, T.; Presset, M.; Mailhol, D.; Rodriguez, J. en Pignataro B. (ed.) *Ideas in Chemistry and Molecular Sciences*, vol. 1 (Advances in Synthetic Chemistry), cap. 9. Wiley, 2010.

<sup>2</sup> Por ejemplo, en la introducción a una monografía reciente se citan las siguientes como técnicas de vanguardia en Química Orgánica: reacciones dominó y multicomponente, organocatálisis, síntesis orientada a la diversidad y química verde: Nay, B.; Poupon, E., en Nay, B.; Poupon, E. (eds.) *Biomimetic Organic Synthesis*, vol. 1, capítulo 1. Wiley-VCH, 2011.





**Figura 1.1:** Reacciones generadoras de varios enlaces en una sola operación

## 1.2. Síntesis orientada a la diversidad (DOS)

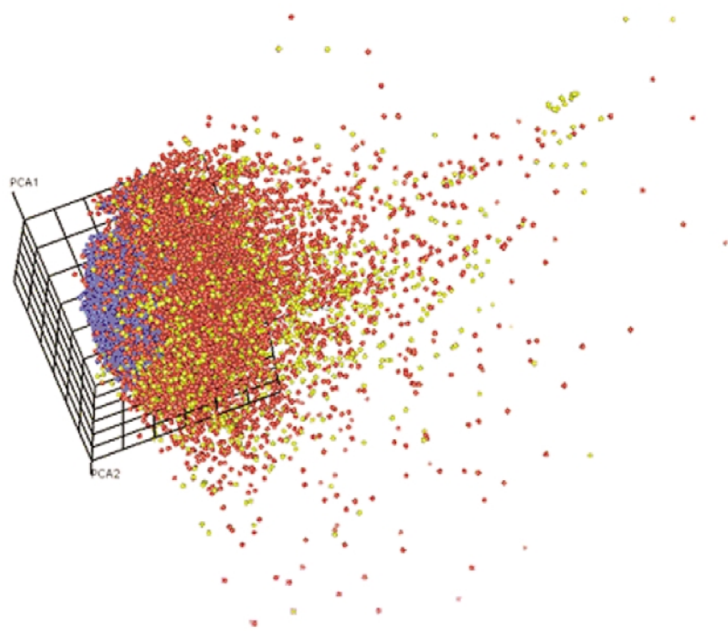
### 1.2.1. El concepto de espacio químico

El espacio químico es un concepto relativamente moderno, que trata de definir una región tridimensional en la que están comprendidas todas las posibles moléculas. Este espacio puede ser generado por distintos vectores o descriptores de las moléculas, los cuales son seleccionados en función del área científica de interés, tales como: masa molecular, lipófila, planaridad, aromaticidad, etc. Así, se genera un espacio infinito que puede ser acotado en función de las características específicas del campo de la ciencia objeto de estudio. Por ejemplo, en química médica, este espacio suele estar determinado para moléculas de masa molecular menor a 500 kDa y formadas por determinados elementos (C, H, N, O, P, etc.) y se ha estimado que contiene del orden de  $10^{60}$  moléculas que pueden ser de interés en el descubrimiento de nuevos fármacos.<sup>3</sup>

Un ejemplo de aplicación del concepto de espacio químico se muestra en la figura 1.2. El espacio tridimensional representado viene definido por la combinación de tres descriptores relacionados con la respuesta biológica. Las esferas azules representan los compuestos que cumplen unos determinados criterios previos (por ejemplo, las reglas de Lipinski), las rojas representan los compuestos carentes de actividad antitumoral y la amarilla los que presentan dicha actividad (figura 1.1).<sup>4</sup>

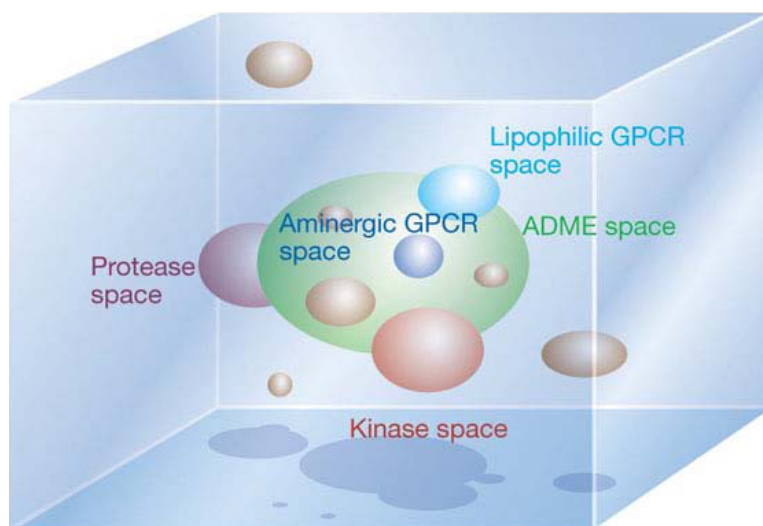
<sup>3</sup> Reymond, J. L.; Van Deursen, R.; Blum, L. C.; Ruddigkeit, L.; *Med. Chem. Commun* **2010**, 1, 30.

<sup>4</sup> Lloyd, D. G.; Golfis, G.; Knox, A. J.; Fayne, D.; Meegan, M. J.; Oprea, T. I. *Drug Discov. Today* **2006**, 11, 149.



**Figura 1.2.:** Representación del espacio químico relacionado con la actividad antitumoral

Dentro del área de la química médica, resulta especialmente útil para el desarrollo de nuevos fármacos, definir los límites en función de las interacciones específicas entre las moléculas pequeñas y los patrones de reconocimiento molecular con las dianas biológicas. Por otro lado, las reglas de Lipinski proporcionan una herramienta útil a la hora de definir descriptores en el diseño de nuevos fármacos con buena disponibilidad oral.<sup>5</sup> A modo de ejemplo, en la figura 1.3 se muestra un espacio químico tridimensional y continuo (en color azul) y distintas áreas de dicho espacio ocupadas por compuestos con afinidades específicas por distintas moléculas biológicas.



**Figura 1.3:** El color morado indica compuestos con interacciones con proteasas. El color azul indica compuestos lipófilos con interacciones con receptores acoplados a proteínas G, el rojo con proteasas. Finalmente en color verde se muestra el espacio ocupado por fármacos de administración oral.

<sup>5</sup> C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, P. J. Feeney. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2001**, 46, 3.

Aparte de ser de gran interés en la química médica, estos conceptos son también útiles en el estudio de sistemas o procesos biológicos mediante la genética química, la cual se puede definir como el estudio de la función de una proteína en una célula u organismo enfrentándolo a ligandos externos (moléculas pequeñas obtenidas por síntesis química) en lugar de hacerlo mediante una alteración de los genes que codifican la proteína. Esto presenta una serie de ventajas, como la posibilidad de inducir transformaciones reversibles en la célula en cualquier paso de su evolución o alterar una única función de la proteína, dejando el resto de actividades inalteradas.<sup>6</sup> Pero hoy en día tiene una serie de limitaciones ya que se conoce un número reducido de moléculas-ligando específica para una proteína.<sup>7</sup> Así, el desarrollo de la genética química está condicionado a la creación de moléculas pequeñas de manera rápida, económica y sencilla. Por ello, ha ido en aumento la necesidad de tener un amplio número de moléculas que abarcan diferentes regiones del espacio químico.

En las últimas décadas se han desarrollado distintas metodologías sintéticas para afrontar la creación de moléculas de interés desde el punto de vista farmacológico. Las metodologías sintéticas las cuales se pueden clasificar en función de la fracción del espacio químico ocupado por los compuestos así obtenidos.

### 1.2.2. Síntesis orientada a una molécula objetivo (TOS)

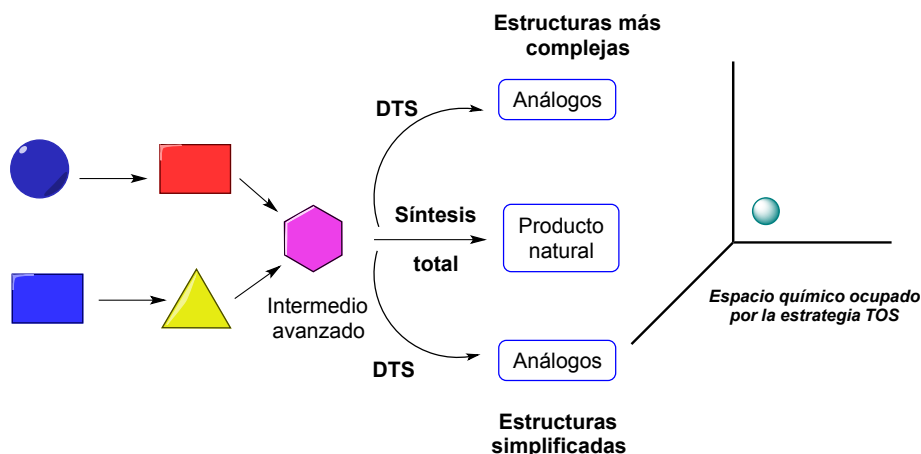
Tradicionalmente la síntesis orientada a una molécula objetivo (Target Oriented Synthesis, TOS) ha sido la aproximación más empleada en el diseño de moléculas orgánicas en el campo de la química médica. En esta concepción de la síntesis se define como objetivo un único punto en el espacio químico, y las rutas sintéticas empleadas para la obtención de dicha molécula se planifican siguiendo un planteamiento retrosintético.<sup>8</sup> Así, se parte de la estructura de la molécula final y se simplifica a objetivos intermedios más asequibles y desde éstos a materiales de partida sencillos. Esta es la estrategia más habitual en la síntesis de productos naturales y en la modificación de los mismos, con el objetivo de estudiar su actividad biológica, identificar el grupo farmacóforo y mejorar sus propiedades fisicoquímicas (Diverted Total Synthesis, DTS) (figura 1.4).<sup>9</sup>

<sup>6</sup> a) C. J. O'Connor, L. Laraia, D. R. Spring, *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, *40*, 4332; b) F. Cong, A. K. Cheung, S.-M. A. Huang, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **2012**, *52*, 57; c) R. K. Das, A. Samanta, K. Ghosh, D. Zhai, W. Xu, D. Su, C. Leong, Y. T. Chang, *IBC* **2011**, *3*, 1.

<sup>7</sup> D. R. Spring, *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 472.

<sup>8</sup> E. J. Corey, X.-M. Cheng, *The Logic of Chemical Synthesis*, **1989**.

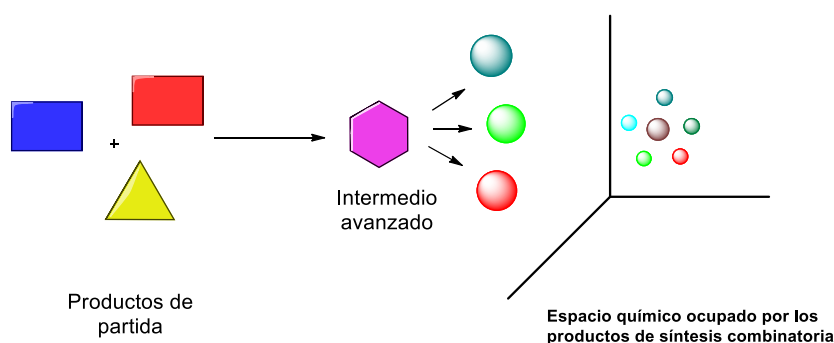
<sup>9</sup> a) Wilson, R. M.; Danishefsky, S. J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8329; b) Jones, S. B.; Simmons, B.; Mastracchio, A. D. W. C. MacMillan, *Nature* **2011**, *475*, 183; c) Nicolaou, K. C.; Hale, C. R. H.; Nilewski, C.; Ioannidou, H. A.; *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 5185. d) A. M. Szpilman, E. M. Carreira, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9592.



**Figura 1.4:** Esquema general de las estrategias TOS y DTS.

### 1.2.3 Síntesis combinatoria

Una de las estrategias usadas para la búsqueda de un nuevo fármaco es el cribado, enfrentando dianas terapéuticas a quimiotecas de pequeñas moléculas<sup>10</sup> mediante técnicas de cribado de alto rendimiento (HTS, High-Throughput Screening). En las últimas décadas, con el fin de disminuir los tiempos de búsqueda de un *lead* o *hit* en la industria farmacéutica, surgió la estrategia de síntesis combinatoria como una forma rápida de lograr la preparación de quimiotecas. Este método permite generar de forma rápida un gran número de compuestos a partir de un único esqueleto. Se consigue la diversidad estructural modificando los sustituyentes y grupos funcionales presentes en dicha estructura (Figura 1.5). La región ocupada en el espacio químico es más amplia que la ocupada en TOS, pero sigue siendo pequeña, ya que sólo se cubre el espacio cercano a dicho esqueleto sin sustituir. Las rutas sintéticas también se plantean de forma retrosintética, yendo de lo complejo a lo simple (figura 1.5).<sup>11</sup>



**Figura 1.5:** Esquema general de la síntesis combinatoria.

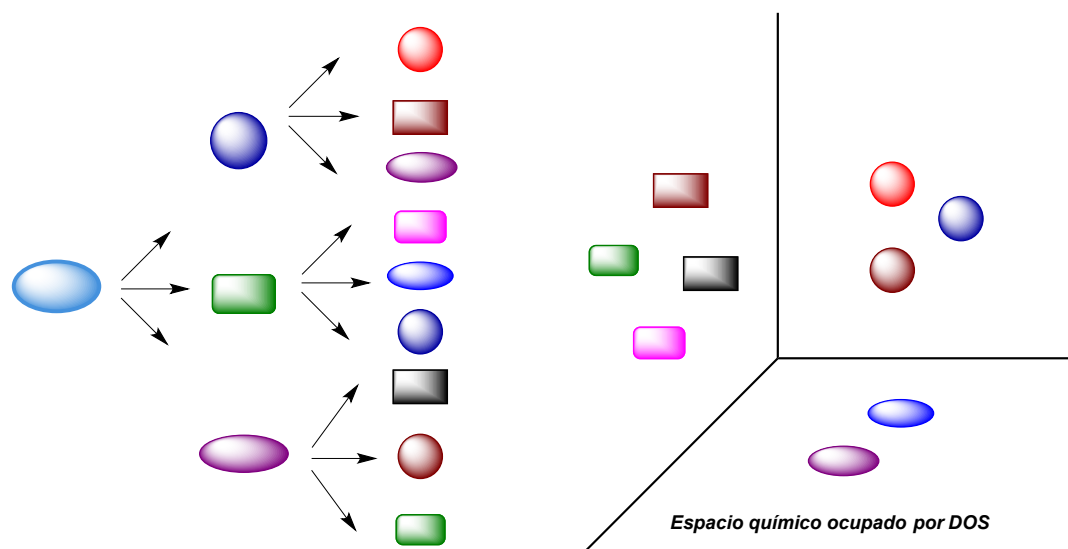
<sup>10</sup> a) B. R. Stockwell, *Nature*. **2004**, 432, 846, b) C. Lipinski, A. Hopkins, *Nature*. **2004**, 432, 855

<sup>11</sup> Bigelow, J. C., *Combinatorial compounds and drug discovery*, en Cox Gad, S. (ed.) *Development of Therapeutic Agents Handbook*, 399-412. Wiley, **2012**.

#### 1.2.4. Síntesis orientada a la diversidad

Con mucha frecuencia, dos compuestos con estructuras similares producen respuestas biológicas similares. Por tanto, es importante disponer de procesos químicos capaces de generar una elevada diversidad estructural para incrementar la probabilidad de descubrir compuestos innovadores. Se ha expresado recientemente la opinión de que la enorme diversidad de los productos naturales se debe a un proceso que podría describirse como "metabolismo secundario orientado a la diversidad", promovido por el hecho de que la evolución selecciona a los organismos capaces de generar compuestos de la máxima diversidad estructural.<sup>12</sup>

La síntesis orientada a la diversidad es una nueva aproximación para encontrar series de compuestos con alta diversidad estructural, de tal forma que ocupen posiciones alejadas entre si dentro del espacio químico. Se ha demostrado que los planteamientos sintéticos convencionales no tienden a generar moléculas cuyas estructuras tridimensionales presenten una elevada diversidad, existiendo una tendencia a preparar esqueletos previamente conocidos.<sup>13</sup> De esta forma, el diseño de compuestos en esta nueva estrategia se hace de una manera prospectiva, de manera que materiales de partida sencillos sean transformados en productos diversos y complejos. Así se genera una mayor diversidad estructural y se abarca una serie de regiones del espacio químico.<sup>14</sup> La síntesis orientada a la diversidad puede ser afrontada desde distintas estrategias. Una de ellas es la identificación y diseño de compuestos con la capacidad de transformarse de manera eficaz (3-5 pasos de síntesis) en colecciones de moléculas complejas y diversas. Esta idea fue propuesta por primera vez por Schreiber y colaboradores y desarrollada por él mismo y otros investigadores.<sup>15</sup> Los compuestos sintetizados deben tener grupos



**Figura 1.6:** Esquema general de la estrategia sintética DOS.

<sup>12</sup> Jenke-Kodama, H.; Dittmann, E. *Phytochemistry* **2009**, 70, 1858–1866.

<sup>13</sup> Lipkus, A. H.; Yuan, Q.; Lucas, K. A.; Funk, S. A.; Bartelt, W. F.; Schenk, R. J.; Trippe, A. J. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 4443.

<sup>14</sup> Burke, M. D.; Schreiber, S. L.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 46.

<sup>15</sup> Schreiber, S. L. *Science* **2000**, 287, 1964.

funcionales adecuados para llevar a cabo su derivatización, generando una segunda, tercera y sucesivas series de productos con esqueletos diferentes, poblando ampliamente distintas regiones del espacio químico (Figura 1.6).

### 1.3. Reacciones multicomponente como herramienta para la síntesis orientada a la diversidad

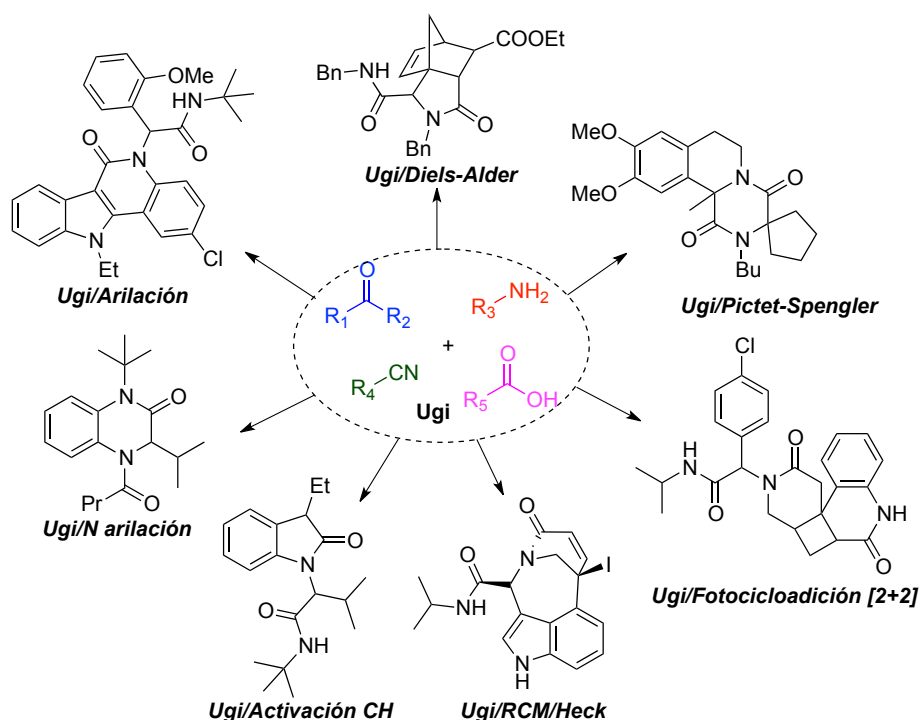
La síntesis de moléculas orgánicas complejas se ha llevado a cabo tradicionalmente por medio de una cadena de etapas separadas, cada una de las cuales requiere poner en contacto sus propios reactivos, catalizadores y disolventes en las condiciones apropiadas y llevar a cabo procesos de purificación. Tras concluir cada una de estas etapas, los disolventes y subproductos de reacción constituyen residuos que deben eliminarse. Obviamente, la eficiencia del proceso sintético aumentaría si se pudieran llevar a cabo dos o más transformaciones sintéticas en una sola operación, sin aislamiento de compuestos intermedios, y con la posibilidad de que se desplacen reacciones de equilibrio en el sentido deseado. De esta manera, tanto el consumo de energía como la generación de residuos serían mucho menores. Por tanto, uno de los aspectos de la Química sostenible que está atrayendo más atención en los últimos años es la posibilidad de diseñar procesos sintéticos que lleven a la creación de varios enlaces en una única operación. Entre las metodologías más prometedoras en este sentido destacan las reacciones multicomponente, cuyo estudio puede considerarse como uno de los pilares para el desarrollo futuro de la síntesis orgánica.

Las reacciones multicomponente pueden definirse como procesos convergentes en los que se combinan tres o más reactivos en una única operación sintética de modo que el producto final contiene fragmentos significativos de todos estos componentes.<sup>16</sup> La reacción multicomponente ideal es la que permite la adición simultánea o casi simultánea de todos los materiales de partida y catalizadores, y requiere que todos ellos se combinen de una manera ordenada y bajo las mismas condiciones de reacción para dar lugar a los productos finales. Sin embargo, para evitar reacciones secundarias, es necesario en muchos casos adicionar los reactivos de forma consecutiva, hablándose entonces de reacciones multicomponente secuenciales.

Desde el punto de vista de la síntesis de pequeñas moléculas, aplicadas al descubrimiento de fármacos, en relación con DOS, es fundamental el desarrollo de

<sup>16</sup> **Monografía sobre reacciones multicomponente:** Zhu, J.; Bienaymé, H. (eds.), *Multicomponent Reactions*. Wiley-VCH, **2005**. **Algunas revisiones generales sobre reacciones multicomponente:** a) Dömling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 3168. b) Ugi, A. *Pure Appl. Chem.* **2001**, *73*, 187. c) Ugi, A. *Molecules* **2003**, *8*, 53. d) Orru, R. V. A.; de Greef, M. *Synthesis* **2003**, 1471. e) Zhu, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1133. f) Tejedor, D.; González-Cruz, D.; Santos-Expósito, A.; Marrero-Tellado, J. J.; de Armas, P.; García-Tellado, F. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 3502. g) Dömling, A. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 17. h) Liéby-Muller, F.; Simon, C.; Constantieux, T.; Rodríguez, J. *QSAR Comb. Sci.* **2006**, *25*, 432. i) Guo, H.; Ma, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 354. j) Tejedor, D.; García-Tellado, F. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 484. k) Guillena, G.; Ramón, D. J.; Yus, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 693. (l) Sánchez-Duque, M. M.; Allais, C.; Isambert, N.; Constantieux, T.; Rodríguez, J. *Top. Heterocycl. Chem.* **2010**, *23*, 227. (m) Jiang, B.; Rajale, T.; Wever, W.; Tu, S.-J.; Li, G. *Chem. Asian J.* **2010**, *5*, 2318. (n) Eckert, H. *Molecules* **2012**, *17*, 1074. (o) Climent, M. J.; Corma, A.; Iborra, S. *RSC Adv.* **2012**, *2*, 16. (p) de Graaff, C.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3969. (q) Van der Heijden, G.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A. *Synlett* **2013**, *24*, 666.

procesos sintéticos eficientes a la hora de generar moléculas con variedad de grupos funcionales y diversa estereoquímica en su estructura. Así, de forma ideal la reacción multicomponente que se emplee en la estrategia sintética debe servir para obtener diversidad, ofreciendo versatilidad y permitiendo incorporar variedad de grupos funcionales capaces de generar complejidad en etapas posteriores.<sup>17</sup> Por ejemplo, la reacción multicomponente de Ugi, basada en el empleo de isonitrilos,<sup>18</sup> ha sido ampliamente utilizada para la construcción de intermedios sintéticos altamente funcionalizados, los cuales pueden ser transformados posteriormente mediante reacciones de Diels-Alder o cicloadiciones dipolares<sup>19,20</sup> Heck,<sup>21</sup> metátesis con cierre de anillo (RCM)<sup>22</sup> y sustitución nucleofílica aromática,<sup>23</sup> entre otras (esquema 1.1). Otro ejemplo



**Esquema 1.1.:** Síntesis orientada a diversidad de sistemas heterocíclicos basada en la reacción multicomponente de Ugi

<sup>17</sup> Ruijter, E.; Scheffelaar, R.; Orru, R. V. A.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6234.

<sup>18</sup> Dömling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3168.

<sup>19</sup> a) Akritopoulou-Zanze, I.; Gracias, V.; Moore, J. D.; Djuric, S. W. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3421. b) Akritopoulou-Zanze, I.; Gracias, V.; Djuric, S. W. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8439.

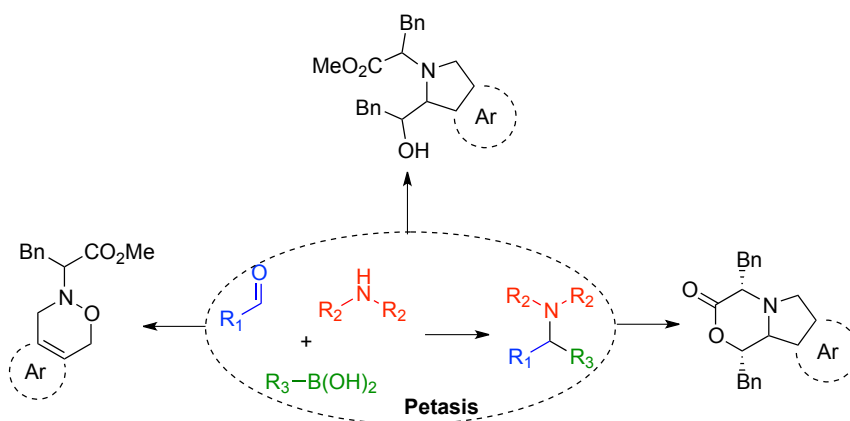
<sup>20</sup> a) Paulvannan, K. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1851. b) Wright, D. L.; Robotham, C. V.; Aboud, K. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 943. c) Lee, D.; Sello, J. K.; Schreiber, S. L. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 709. d) Sello, J. K.; Andreana, P. R.; Lee, P. R.; Schreiber, S. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4125.

<sup>21</sup> a) Gracias, V.; Moore, J. D.; Djuric, S. W. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 417. b) Xiang, Z.; Luo, T.; Lu, K.; Cui, J.; Shi, X.; Fathi, R.; Chen, J.; Yang, Z. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3155.

<sup>22</sup> a) Beck, B.; Larbig, G.; Mejat, B.; Magnin-Lachaux, M.; Picard, A.; Herdtweck, E.; Dömling, A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1047. b) Hebach, C.; Kazmaier, U. *Chem. Commun.* **2003**, 596. c) Banfi, L.; Basso, A.; Guanti, G.; Riva, R. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7655. d) Piscopio, A. D.; Miller, J. F.; Koch, K. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8189. e) Krelaus, R.; Westermann, B. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5987. f) Anthoine-Dietrich, S.; Banfi, L.; Basso, A.; Damonte, G.; Guanti, G.; Riva, R. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 97.

<sup>23</sup> a) Tempest, P.; Ma, V.; Kelly, M. G.; Jones, W.; Hulme, C. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4963. b) Cristau, P.; Vors, J.-P.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4079. c) Cristau, P.; Vors, J.-P.; Zhu, J. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 7859.

representativo del empleo de reacciones multicomponente para la creación de diversidad estructural es el descrito por Schreiber y colaboradores, los cuales usan la reacción de tres componentes de Petasis<sup>24</sup> para la construcción de dos generaciones sucesivas de sistemas cíclicos,<sup>25</sup> formando así un total de quince esqueletos con total control de la estereoquímica. En el esquema 1.2 se muestran las principales estructuras formadas.



**Esquema 1.2:** Síntesis orientada a diversidad de sistemas heterocíclicos basada en la reacción multicomponente de Petasis

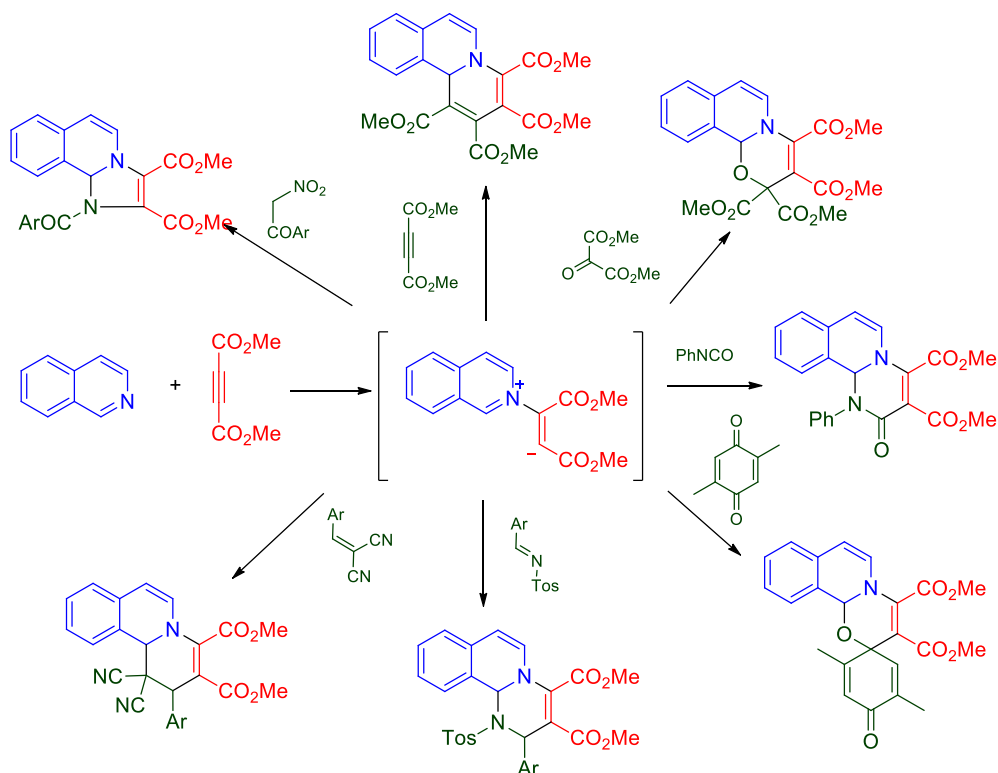
Otro ejemplo representativo de la aplicación de MCR para la obtención de diversidad molecular es la síntesis de isoquinolinas mediante el empleo de dos equivalentes de acetilencarboxilato de dimetilo para obtener benzoquinolinas, empleando una modificación de la reacción originalmente descrita por Diels y Harns en 1936.<sup>26</sup> En dicha reacción se genera un intermedio zwitteriónico como especie reactiva, tras la reacción de adición tipo Michael, seguido de una reacción de Mannich, para conducir al heterociclo de tipo benzoquinazolina. Así, pequeñas modificaciones de la reacción multicomponente, cambiando la segunda molécula de acetildicarboxilato por distintas especies de carácter dipolarófilo, ha permitido a numerosos autores obtener gran diversidad de estructuras heterocíclicas nitrogenadas (esquema 1.3).

<sup>24</sup> Petasis, N. A.; Goodman, A.; Zavialov, I. A. *Tetrahedron*, **1997**, 53, 16463

<sup>25</sup> Kumagai, N.; Muncipinto, G.; Schreiber, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 3635.

<sup>26</sup> Diels, O.; Harms, J. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1936**, 525, 73.





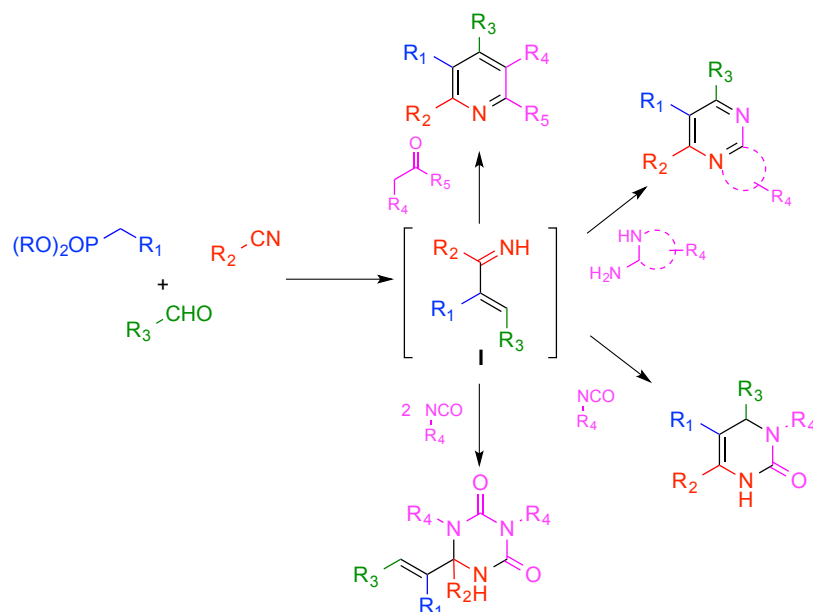
**Esquema 1.3.:** Síntesis orientada a diversidad de sistemas heterocíclicos basada en la reacción multicomponente de Harns

El empleo de azadienos como intermedios ha permitido desarrollar una estrategia de tipo DOS para la obtención de esqueletos heterocíclicos nitrogenados. Los sistemas azadiénicos son generados *in situ* a partir de la reacción multicomponente entre un fosfonato, un nitrilo y un aldehído, mediante una reacción del tipo Horner-Wadsworth-Emmons. Dicho intermedio fue originalmente empleado en 1995 por Kiselyou, el cual, por reacción de las sales alcalinas de arilacetronitrilos conducen a la síntesis de 2-amino piridinas.<sup>27</sup> Desde entonces el propio Kiselyou y otros autores han descrito la síntesis de diversos sistemas heterocíclicos, variando el tipo de reactivo empleado en la reacción multicomponente, junto con el sistema azadiénico **I**, en el esquema 1.4 se muestran algunos ejemplos representativos.

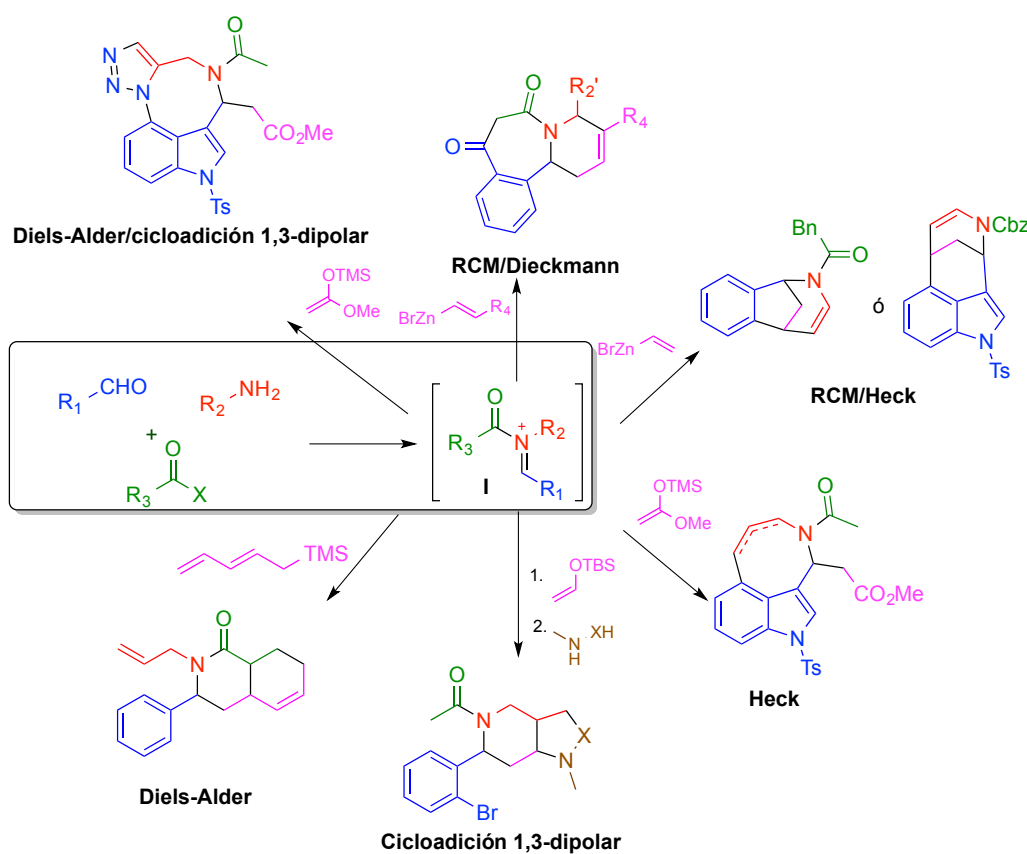
Destacaremos también la reacción multicomponente desarrollada por S. F. Martin y colaboradores,<sup>28</sup> donde el producto de una reacción de tipo Mannich entre un aldehído y una amina primaria es acilado *in situ* mediante el empleo de haluros de ácido, para generar el correspondiente catión *N*-aciliminio como especie reactiva. Dicho catión, por adición de distintos agentes nucleófilos, conduce al intermedio sintético **I**, el cual puede ser transformado en los sistemas heterocíclicos mostrados en el esquema 1.5.

<sup>27</sup> Shin, W. S.; Lee, K.; Oh, D. Y. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 281.

<sup>28</sup> a) Sunderhaus, J. D.; Martin, S. F. *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 1300. b) Sunderhaus, J. D.; Dockendorff, C.; Martin, S. F. *Org. Lett.*, **2007**, 9, 4223.

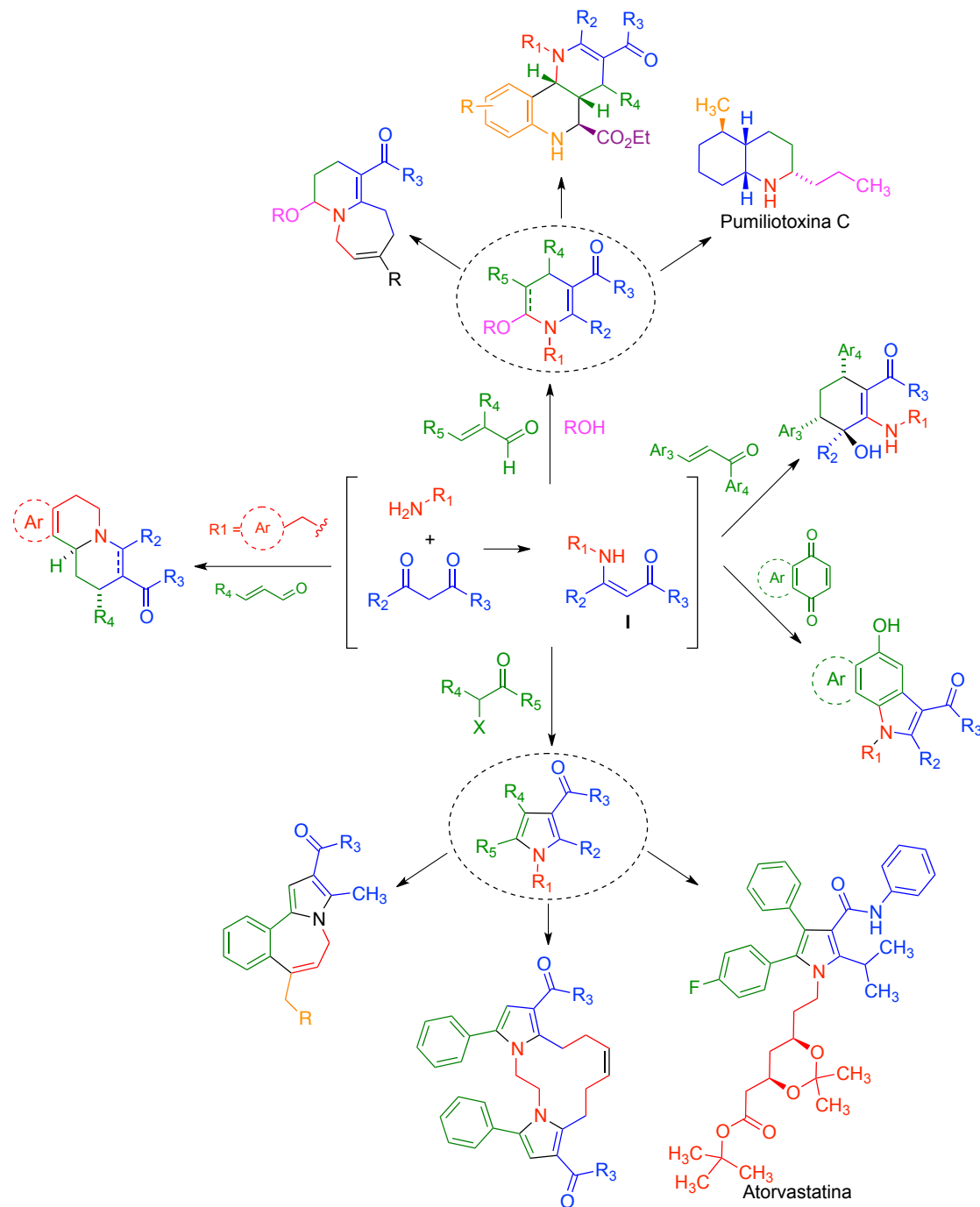


**Esquema 1.4.:** Síntesis de sistemas heterocíclicos basada en la reacción multicomponente iniciada con una reacción de Horner-Wadsworth-Emmons.



**Esquema 1.5:** Síntesis orientada a diversidad de sistemas heterocíclicos basada en reactividad de cationes aciliminio.

Las  $\beta$ -enaminonas reaccionan como especie dinucleófilas con distintos electrófilos para dar lugar a diversos esqueletos heterocíclicos.<sup>29</sup> Nuestro grupo ha desarrollado el empleo de las enaminas **I**, generadas *in situ* a partir de compuestos 1,3-dicarbonílicos y aminas, para obtener una gran variedad de esqueletos heterocíclicos nitrogenados en



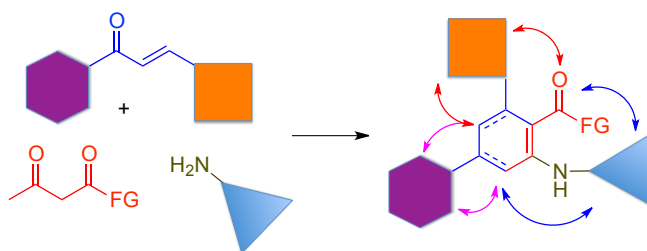
**Esquema 1.6:** Sistemas heterocíclicos obtenidos en nuestro grupo mediante reacciones multicomponente a partir de  $\beta$ -enaminonas generadas *in situ*

<sup>29</sup> Revisiones: a) Lue, P.; Greenhill, J. V. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1996**, 67, 207. b) Michael, J. P.; de Koning, C. B.; Gravestock, D.; Hosken, G. D.; Howard, A. S.; Jungmann, C. M.; Krause, R. W. M.; Parsons, A. S.; Pelly, S. C.; Stanbury, T. V. *Pure Appl. Chem.* **1999**, 71, 979. c) Liu, M.; Sibi, M. P. *Tetrahedron* **2002**, 58, 7991. d) Ellassar, A. Z. A.; El-Khair, A. A. *Tetrahedron* **2003**, 59, 8463. e) Bruneau, C.; Renaud, J. L.; Jerphagnon, T. *Coord. Chem. Rev.* **2008**, 252, 532.

procesos catalizados por nitrato cérico amónico o tricloruro de indio como ácidos de Lewis, los cuales ha su vez han podido ser transformados en nuevas familias de sistemas cíclicos complejos.<sup>30</sup> En el esquema 1.6 mostramos algunas estructuras representativas obtenidas empleando esta estrategia.

## 1.4. Objetivos

El presente trabajo se enmarca en el contexto del desarrollo de reacciones multicomponente, como herramienta versátil para la obtención de diversidad estructural y pretende contribuir al desarrollo de nuevos procesos de funcionalización de sistemas *meta*-terfenílicos como precursores de compuestos de interés en el campo de la química médica y/o de la química de materiales. En particular, hemos centrado nuestro objetivo en el estudio de las condiciones de ciclación, para la obtención de diversos sistemas heterocíclicos nitrogenados (figura 1.6). Es importante destacar la importancia práctica de los compuestos heterocíclicos, que constituyen aproximadamente el 70 % de los compuestos comerciales empleados en agroquímica y en el área de la salud humana y animal.<sup>31</sup>



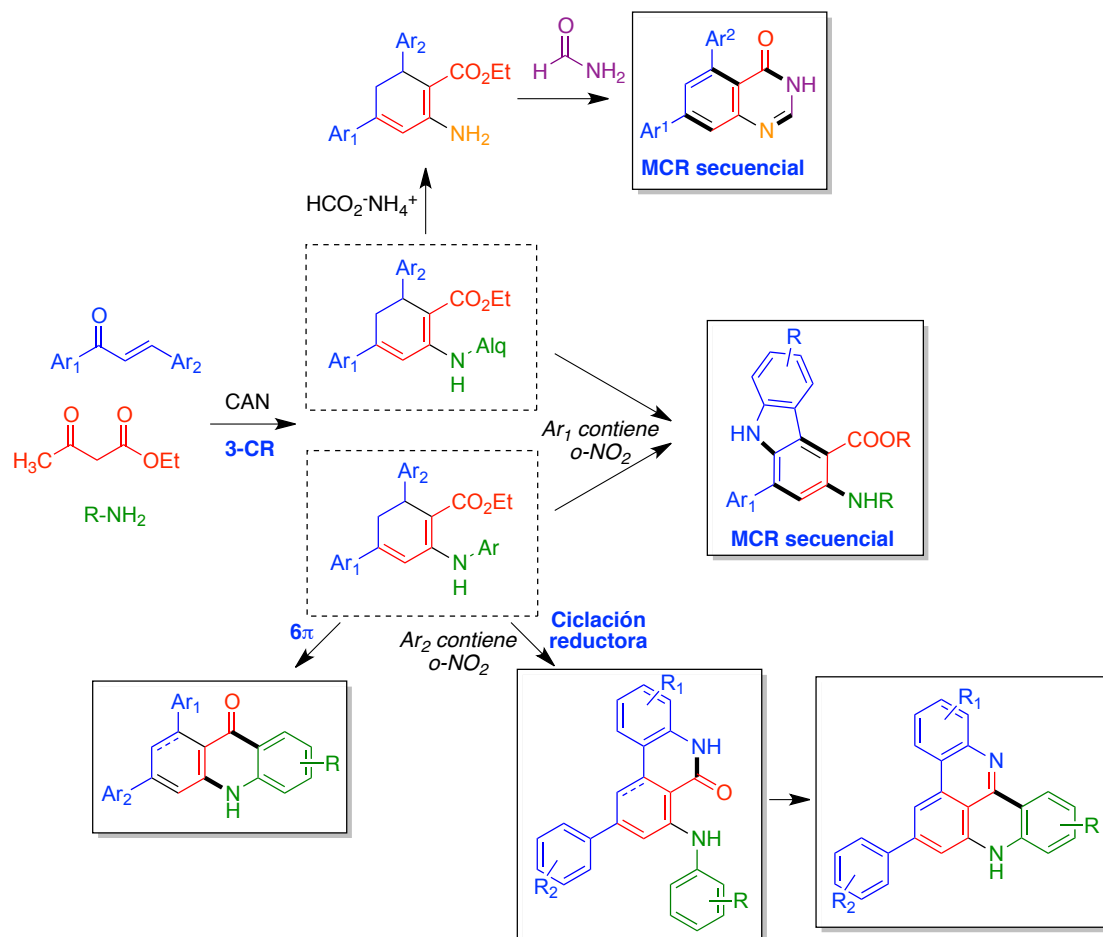
**Figura 1.6:** Planteamiento general de esta tesis

La presente memoria se ha organizado en siete capítulos. En cada uno de ellos se recogen los objetivos concretos del mismo y se realiza una introducción específica sobre las moléculas objetivo y una descripción de los antecedentes sintéticos de las moléculas

<sup>30</sup> Referencias representativas: (a) Sridharan, V.; Maiti, S.; Menéndez, J. C. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 4565. (b) Sridharan, V.; Maiti, S.; Menéndez, J. C. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 9365. (c) Indumathi, S.; Perumal, S.; Menéndez, J. C. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 472. (d) Sridharan, V.; Maiti, S.; Menéndez, J. C. *J. Comb. Chem.*, **2010**, *12*, 713. (e) Maiti, S.; Menéndez, J. C. *Chem. Commun.*, **2011**, *47*, 10554. (f) Rajesh, S. M.; Bala, B. D.; Perumal, S.; Menéndez, J. C. *Green Chem.*, **2011**, *13*, 3248. (g) Sridharan, V.; Ribelles, P.; Estévez, V.; Villacampa, M.; Ramos, M. T.; Perumal, P. T.; Menéndez, J. C. *Chem. Eur. J.*, **2012**, *18*, 5056. (h) Ribelles, P.; Ramos, M. T.; Menéndez, J. C. *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 1402. (i) Tenti, G.; Ramos, M. T.; Menéndez, J. C. *ACS Comb. Sci.*, **2012**, *14*, 551. (j) Estévez, V.; Villacampa, M.; Menéndez, J. C. *Chem. Commun.*, **2013**, *49*, 591. (k) Rocchi, D.; González, J. F.; Menéndez, J. C. *Green Chem.*, **2013**, *15*, 511. (l) Suryavanshi, P. A.; Sridharan, V.; Maiti, S.; Menéndez, J. C. *Chem. Eur. J.*, **2014**, *20*, 8791. (m) Estévez, V.; Villacampa, M.; Menéndez, J. C. *Org. Chem. Front.*, **2014**, *1*, 458. (n) Tenti, G.; Parada, E.; León, R.; Egea, J.; Martínez-Revelles, S.; Briones, A. M.; Sridharan, V.; López, M. G.; Ramos, M. T.; Menéndez, J. C. *J. Med. Chem.*, **2014**, *57*, 4313. (o) Raja, P. V. A.; Tenti, G.; Perumal, S.; Menéndez, J. C. *Chem. Commun.*, **2014**, *50*, 12270.

<sup>31</sup> C. Lamberth, J. Dinges, *Bioactive Heterocyclic Compound Classes*; Lamberth, C., Dinges, J., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, **2012**; pp 3-20.

objetivo. Tras la exposición y discusión de los resultados conseguidos, cada capítulo recoge las consecuencias más significativas de los mismos. El esquema 1.7 resume los más importantes de dichos objetivos sintéticos.



*Esquema 1.7: Resumen de los objetivos de esta tesis*

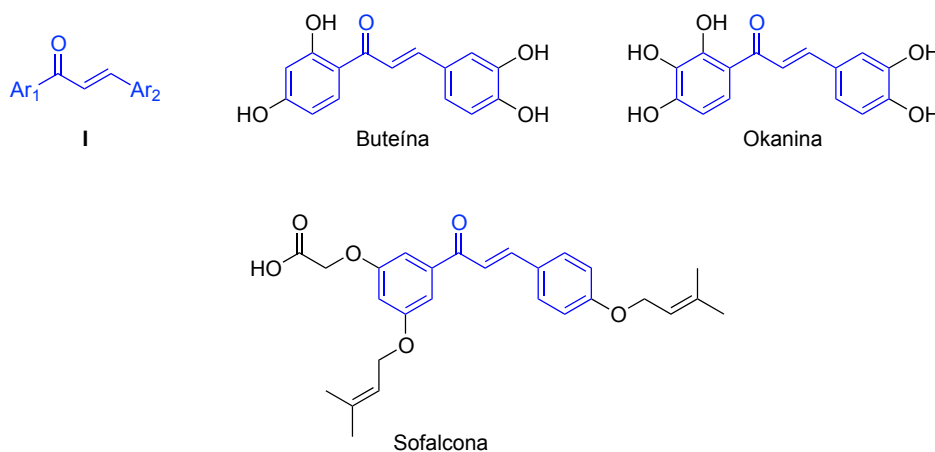
## **2. Síntesis de chalconas como materiales de partida**



## 2.1. Introducción

### 2.1.1 Importancia de las chalconas

Las *trans*-1,3-diaril-2-propenonas (también denominadas como *trans*-chalconas) **I**, representan una importante clase de compuestos orgánicos con diversas propiedades biológicas, las cuales en general dependen de los sustituyentes de los anillos aromáticos. Las chalconas de origen natural son en general metabolitos secundarios vegetales involucrados en la biosíntesis de flavonas, pudiendo citarse como representativos la buteína y la okanina (figura 1).<sup>1</sup> La actividad biológica mostrada tanto por las *trans*-chalconas de origen natural como por las sintéticas ha sido y es en la actualidad un campo en continua exploración,<sup>2</sup> mostrando actividad como antimaláricos,<sup>3</sup> anti-VIH,<sup>4</sup> antibacterianos,<sup>5</sup> antiparasitarios,<sup>6</sup> antioxidantes, antiinflamatorios,<sup>7</sup> antitumorales<sup>8</sup> y protectores gastrointestinales, como la sofalcona (figura 1).



**Figura 2.1:** Chalconas de origen natural y un ejemplo de una chalcona bioactiva

Por otro lado, las chalconas han sido ampliamente empleadas como materiales de partida en la síntesis de productos con sistemas cíclicos de cinco, seis y siete miembros<sup>9</sup>

<sup>1</sup> Silva, F. L.; Fischer, D. C. H.; Tavares, J. F.; Silva, M. S.; Athayde-Filho, P. F.; Barbosa-Filho J. M. *Molecules*, **2011**, 16, 1070.

<sup>2</sup> a) Singh, P.; Anand, A.; Kumar, V. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **2014**, 85, 758. b) Dimmock, J. R.; Elias, D. W.; Beazely, M. A.; Kandepu, N. M. *Curr. Med. Chem.* **1999**, 6, 1125–1149. c) Batovska, D. I.; Todorova, I. T.; *Curr. Clin. Pharmacol.* **2010**, 5, 1. d) Sahu, N. K.; Balbhadra, S. S.; Choudhary, J.; Kohli, D.V. *Curr. Med. Chem.* **2012**, 19, 209. e) Nowakowska, Z. A. *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, 42, 125. f) Cabrera, M.; Simoens, M.; Falchi, G.; Lavaggi, M. L.; Piro, O. E.; Castellano, E. E.; Vidal, A.; Azqueta, A.; Monge, A.; López de Ceráin, A.; *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 3356.

<sup>3</sup> Wu, X.; Wilairat, P.; Go, M. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, 12, 2299. b) Hu, G.; Li, X.; Zhang, X.; Li, Y.; Ma, L.; Yang, L.-M.; Liu, G.; Li, W.; Huang, J.; Shen, X.; *J. Med. Chem.* **2012**, 55, 10108.

<sup>4</sup> a) Wu, J. H.; Wang, X. H.; Yi, Y. H.; Lee, K. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 1813.

<sup>5</sup> a) Nowakowska, Z. *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, 42, 125. b) Nagwanshi, R.; Bakhru, M.; Jain, S. *Med. Chem. Res.* **2012**, 21, 1587.

<sup>6</sup> Montes-Ávila, J.; Díaz-Camacho, S. P.; Sicaños-Félix, J.; Delgado-Vargas, F.; Rivero, I. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17, 6780.

<sup>7</sup> Talukdar, J. I.; Kachroo, M.; Razdan, R. *Int. J. Pharm.* **2013**, 3, 728.

<sup>8</sup> Roman, B. I.; Heugebaert, T. S. A.; Bracke, M. E.; Stevens, C.V. *Curr. Med. Chem.* **2013**, 20, 186

<sup>9</sup> a) Basnet, A.; Thapa, P.; Karki, R.; Na, Y.; Jahng, Y.; Jeong, B.-S.; Jeong, T.C.; Leec, C.-S.; Lee, E.-S. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 4351. b) Nepal, K.; Singh, G.; Turan, A.; Agarwal, A.; Sapra, S.; Kumar, R.; Banerjee, U.C.; Verma, P.K.; Satti, N.K.; Gupta, M.K.; *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, 19, 1950.

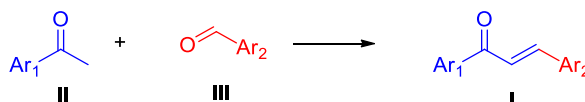


mediante el empleo de especies dinucleófilas, gracias a la presencia del sistema carbonílico  $\alpha,\beta$ -insaturado. Esto ha permitido la síntesis de gran variedad de sistemas heterocíclicos bioactivos, tales como benzodiazepinas,<sup>10</sup> pirazolinas,<sup>11</sup> pirimidinas,<sup>12</sup> flavonas,<sup>13</sup> isoxazolininas,<sup>14</sup> etc.

Todo esto, permite definir las chalconas como estructuras privilegiadas<sup>15</sup> tanto desde el punto de vista de la química médica como de la síntesis de heterociclos en procesos enfocados a la obtención de quimiotecas dotadas de diversidad estructural.

### 2.1.2. Antecedentes sintéticos

El interés despertado en numerosos grupos de investigación, tanto por la síntesis como por las aplicaciones de las chalconas ha generado un elevado número de procedimientos para la síntesis de estos compuestos. Su principal forma de obtención es a través de la condensación entre las arilmetil cetonas **II** y benzaldehídos aromáticos **III**, en condiciones básicas o ácidas, mediante una reacción de Claisen (esquema 2.1).<sup>16</sup> Esta metodología implica el empleo de disolventes y en muchos casos conduce a mezclas de productos que hacen necesaria la purificación cromatográfica de la chalcona, con la consiguiente generación de residuos. Se han descrito numerosas modificaciones de este método con el fin de hacerlo más eficiente y respetuoso con el medio ambiente, incluyendo la irradiación por microondas<sup>17</sup> o ultrasonidos,<sup>18</sup> así como el empleo de diversos catalizadores heterogéneos<sup>19</sup> o biocatalizadores.<sup>20</sup>



Esquema 2.1: Síntesis de chalconas

<sup>10</sup> Bhatia, M. S.; Choudhari, P. B.; Ingale, K. B.; *Oriental J. Chem.*, **2008**, *24*, 147

<sup>11</sup> Trilleras, J.; Polo, E.; Quiroga, J.; Cobo, J.; Nogueras, M. *Appl. Sci.* **2013**, *3*, 457

<sup>12</sup> Padarthi, P. K.; Sridhar, S.; Jagatheesh, K.; Namasivajam, J. *Int. J. Res. Ayurveda Pharm.* **2013**, *4*, 355

<sup>13</sup> Wang, H. F.; Hua Xiaob, H.; Wang, X. W.; Zhao, G. *Tetrahedron*, **2011**, *67*, 5389.

<sup>14</sup> Zielinska-Błajet, M.; Kowalczyk, R.; Skarzewski, J. *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 5235.

<sup>15</sup> Evans, B.E.; Rittle, K.E.; Bock, M.G.; Di Pardo, R.M.; Freidinger, R.M.; Whitter, W.L.; Lundell, G.F.; Veber, D.F.; Anderson, P.S.; Chang, R.S.L.; Lotti, V.J.; Cerino, D.J.; Chen, T.B.; Kling, P.J.; Kunkel, K.A.; Springer, J.P.; irshfield, J. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 2235. b) Maclean, D. *Pure Appl. Chem.* 1999, *71*, 2349. c) Willand, N.; Beghyn, T.; Nowogrocki, G.; Gesquiere, J.-C.; Deprez, B. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1051. d) Brent R. S.; *Nature*. **2004**, *432*, 846. e) Reymond, J. *Chem. Inf. Model.* **2012**, *52*, 2864. f) Welsch, M. E.; Snyder, S. A.; Stockwell, B. R.; *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **2010**, *14*, 1.

<sup>16</sup> a) Kurth, E.F. *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *81*, 861. b) Smith, H.E.; Paulson, M.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 4486. c) Naik, V. R.; Naik H B. *Asian J Chem.* **2000**; *12*, 305. d) Makrandi J K, Shashi, S Kumar. *Asian J Chem.* **2004**; *16*, 1189.

1190.

<sup>17</sup> Shakil, N.A.; Singh, M. K.; Sathiyendiran, M.; Jasdeep, K, J.; Padaria, C. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *59*, 120

<sup>18</sup> Chtourou, M.; Abdelhédi, R.; Frikha, M.; H.; Trabelsi, M. *Ultrason. Sonochem.*, **2010**, *17*, 246.

<sup>19</sup> Sen, S. E.; Smith, S. M.; Sullivan, K. A. *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 12657

<sup>20</sup> Dao, T. T. H.; Linthorst, H. J. M.; Verpoorte, R.; *Phytochem. Rev.* **2011**, *10*, 397.

### 2.1.3 Química sostenible (“*Green Chemistry*”)

#### 2.1.3.1. Aspectos generales

El término *Química sostenible* (también llamada *Química verde*) consiste en un nuevo enfoque de la química dirigido hacia el diseño de los procesos químicos de manera que se logre la reducción de emisiones de productos químicos nocivos para las personas, los materiales, y el medio ambiente mediante un rediseño de los procesos sintéticos conforme a estos objetivos. Anastas y Warner enunciaron en 1998 doce principios básicos de la Química sostenible,<sup>21</sup> que han sido ampliamente citados y que contienen una serie de afirmaciones sencillas, muchas de ellas casi evidentes (por ejemplo: es preferible prevenir la formación de residuos que eliminarlos después de su formación; las rutas sintéticas, en lo posible, deben emplear y generar compuestos de baja toxicidad), que suelen considerarse la base del desarrollo de métodos químicos de bajo impacto ambiental. El endurecimiento de las legislaciones medioambientales y la presión de la opinión pública, están generando un creciente interés en estos aspectos. Comentaremos a continuación algunos aspectos de la Química sostenible de especial relevancia para nuestro trabajo.

#### 2.1.3.2. Uso de la irradiación con microondas en síntesis orgánica

Desde que en 1986 los grupos de Gedge y Guigere<sup>22</sup> publicaron los primeros ejemplos del uso del calentamiento por irradiación con microondas para acelerar la cinética de las reacciones orgánicas, el uso esta técnica (MAOS, Microvawe-Assisted Organic Synthesis) se ha extendido como una herramienta fundamental en la síntesis orgánica, pudiéndose encontrar en la actualidad numerosas revisiones y monografías sobre este asunto<sup>23</sup>. El calentamiento mediante el uso de microondas se ha convertido en un gran aliado de la química sostenible, por varios motivos:

- a) Conduce a reacciones más rápidas.
- b) Las reacciones son con frecuencia más limpias, lo cual disminuye la generación de residuos y facilita la purificación de los compuestos, con un menor consumo de disolventes.
- c) Permite el uso de disolventes verdes, tales como agua, etanol y acetona, que son excelentes para el calentamiento inducido por microondas, ya que poseen valores altos de momento dipolar.
- d) Permite trabajar en sistemas cerrados, evitando pérdidas y por tanto disminuyendo el consumo de disolventes respecto al calentamiento por

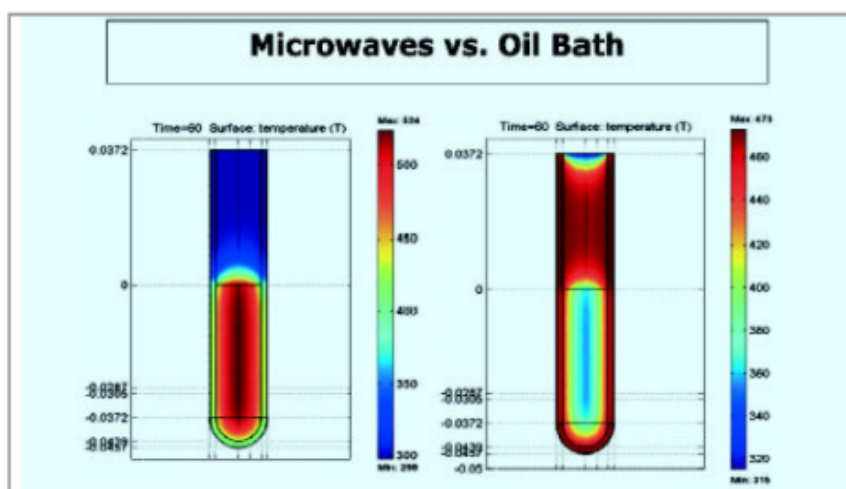
<sup>21</sup> Anastas, P. T.; Warner, J. C.; *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press: New York, 1998, p. 30.

<sup>22</sup> a) Gedye, R.; Smith, F.; Westaway, K.; Ali, H.; Baldisera, L.; Laberge, L.; Rousell, J. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 279. b) R. J. Giguere, T. L. Bray, S. M. Duncan, G. Majetich, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4945.

<sup>23</sup> Algunos ejemplos representativos: (a) Varma, R. S. *Advances in Green Chemistry: Chemical Synthesis Using Microwave Irradiation*. AstraZeneca Research Foundation India, 2002. (b) Tierney, J.; Lindstrom, P. *Microwave Assisted Organic Synthesis*. Blackwell, 2004. (c) Kappe, C. O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 6250. (d) Strauss C. R.; Varma, R. S. *Top. Curr. Chem.* **2006**, 266, 199. (e) Kappe, C. O. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 1127. (f) Kappe, C. O.; Dallinger, D. *Mol. Divers.* **2009**, 13, 71. (f) De la Hoz, A.; Loupy, A. (Eds.) *Microwaves in Organic Synthesis*, Vols.1-3, Wiley, 2012.

convección. Además, muchas veces el empleo de microondas permite realizar las reacciones sin disolvente.

- e) El consumo de energía es menor que en el caso del calentamiento tradicional en baño de aceite, siendo habitual una irradiación inicial entre 150 y 300 W para alcanzar la temperatura de reacción, seguida de irradiaciones en torno a 20 W para mantener la temperatura de reacción.
- f) Desde el punto de vista de la reactividad química, el uso de microondas permite un calentamiento más homogéneo y rápido que el calentamiento tradicional en baño de aceite por convección (figura 2.2). Las condiciones de irradiación con microondas permiten un control termodinámico de los procesos, evitando en gran medida la aparición de mezclas de compuestos de control cinético.



**Figura 2.2:** Imagen de infrarrojo, donde se muestra la diferencia entre el calentamiento por microondas y por convección<sup>23c</sup>

### 2.1.3.3. Catalizadores heterogéneos

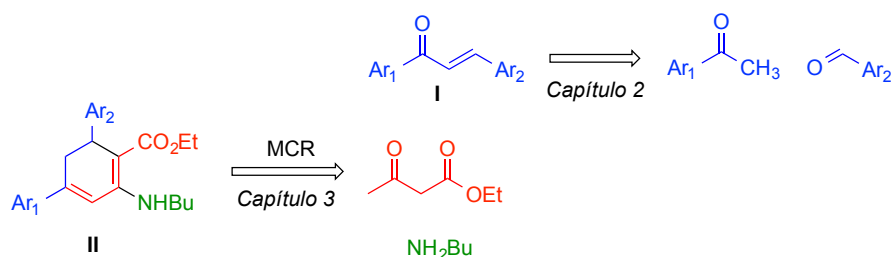
Las reacciones en condiciones catalíticas en fase heterogénea, en general mediante el empleo de catalizadores sólidos con reactivos en fase líquida o gas, son ampliamente empleadas en la industria química fina, incluyendo la farmacéutica. En concreto, el empleo de catalizadores sólidos de carácter ácido, en sustitución de los tradicionales ácidos minerales, permite eliminar riesgos de corrosión y toxicidad conduciendo a procesos más seguros, económicos y respetuosos con el medio ambiente. Además, el empleo de este tipo de catalizadores conduce a abaratar los procesos y simplificar las fases de purificación, ya que son fácilmente eliminables por filtración. Podemos destacar el empleo de arcillas, zeolitas, óxidos metálicos y resinas ácidas de intercambio iónico.<sup>24</sup> Por otro lado, números ejemplos han demostrado la compatibilidad de estos

<sup>24</sup> a) Gates, B. C. *Catalysis by Solid Acids*, en *Encyclopedia of Catalysis*; Horváth, I., Ed.; Wiley: New York, **2003**; Vol. 2, p 104; b) Molnár, Á. *Curr. Org. Chem.* **2008**, *12*, 159; c) Polshettiwar, V.; Varma, R. S. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 629; d) Dasgupta, S.; Török, B. *Curr. Org. Synth.* **2008**, *5*, 321; d) Clark, J. H. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 791 e) Nagendrappa, G. *Appl. Clay Sci.* **2011**, *53*, 106.

catalizadores con la irradiación por microondas, permitiendo que las reacciones puedan realizarse con cantidades reducidas de disolvente e incluso en su ausencia.<sup>25</sup>

## 2.2. Objetivos

Como se desarrollará en el capítulo 3, uno de los objetivos de este trabajo es la síntesis de *meta*-diaril antranilatos **II** y su desarrollo como estructura básica de construcción en la síntesis de sistemas heterocíclicos. Para ello proponemos la adaptación de un proceso multicomponente previamente desarrollado en nuestro grupo de investigación, donde los dos fragmentos aromáticos o heteroaromáticos son aportados por diaril o heteroaril *trans*-chalconas. Dado el gran número de chalconas y la variedad funcional contenida en los anillos aromáticos de las mismas que pretendíamos alcanzar, nos planteamos poner a punto una mejora en su síntesis. Para ello, investigamos el empleo de arcillas ácidas como catalizador de la reacción de condensación, así como su compatibilidad con el empleo de irradiación por microondas. De esta forma, se desarrollaría un método versátil que permitiera la obtención de aril y heteroaril chalconas con buenos rendimientos, cortos tiempo de reacción y con la menor cantidad posible de disolvente, conduciendo a una metodología respetuosa con el medio ambiente. Además de su aplicación a nuestro proyecto concreto, el gran interés intrínseco de las chalconas desde el punto de vista biológico constituía una razón adicional para el estudio de nuevos procesos sintéticos de dichos compuestos (esquema 2.2).



Esquema 2.2: Síntesis multicomponente de dihidroantranilatos sustituidos

## 2.3. Resultados

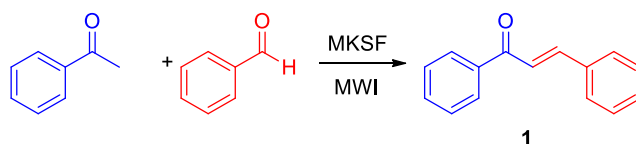
Comenzamos estudiando la reacción de condensación cruzada entre acetofenona y benzaldehído, como moléculas modelo, en una escala de 8,6 mmoles y en presencia de montmorillonita KSF (a partir de ahora MKSF). La selección de MKSF como catalizador ácido se realizó en función de un precedente bibliográfico en el que se estudió el empleo de distintas arcillas ácidas en la reacción de condensación entre acetofenona y benzaldehído, siendo la MKSF la más eficiente.<sup>26</sup> Empleando como

<sup>25</sup> (a) Loupy, A. (Ed.) *Microwaves in Organic Synthesis*. 2ª ed. Wiley-VCH, 2006. (b) Kappe, C. O.; Stadler, A. *Microwaves in Organic and Medicinal Chemistry*; Wiley-VCH, **2005**; (c) Kappe, C. O.; Dallinger, D. *Nat. Rev.* **2006**, *5*, 51.

<sup>26</sup> Ballini, R.; Bosica, G.; Maggi, R.; Ricciutelli, M.; Righi, P.; Sartori, G.; Sartorio, R. *Green Chem.*, **2001**, *3*, 178.

modelo la condensación entre la acetofenona y el benzaldehído, era necesario establecer los valores óptimos de temperatura, tiempo, estequiometría y carga de catalizador, para lo cual estudiamos en primer lugar la influencia de la temperatura. La reacción modelo se realizó inicialmente a partir de una mezcla equimolecular de ambos materiales de partida, con una carga de 0,3 gramos de MKSF por mmol, irradiando con microondas durante 1 hora. En estas condiciones, a 100 °C la reacción transcurrió con un rendimiento del 8% y a 120 °C del 23% (tabla 2.1, entradas 1 y 2). Cuando se incrementó la temperatura a 150 °C, se obtuvo el compuesto **1** con un 88 % de rendimiento (entrada 3). El siguiente parámetro cuya optimización decidimos estudiar fue la cantidad de catalizador, para lo cual se calentó a 150 °C una mezcla equimolecular de acetofenona y benzaldehído en presencia de 0,06, 0,12, 0,24, y 0,30 gramos de MKSF por cada mmol de aldehído. De esta forma, se pudo establecer que la cantidad óptima de catalizador era de 0.24 g/mmol, ya que condujo a un rendimiento del 97 % (entradas 5 a 8). Una vez optimizados los valores de temperatura y cantidad de catalizador, exploramos la influencia de los tiempos de reacción; para ello, en las condiciones previamente optimizadas, disminuimos los tiempos de reacción a 40 y 20 minutos, observándose una pérdida de conversión (entradas 9 y 10). El último parámetro que estudiamos fue la variación en las proporciones relativas de los compuestos de partida acetofenona y benzaldehído, constatando que un aumento en la cantidad de acetofenona hasta una relación 2/1 conducía a una disminución de un 11% en el rendimiento.

Con el fin de estudiar la compatibilidad de las condiciones encontradas con un proceso en escala de varios gramos, se ensayaron las condiciones previamente encontradas sobre una mezcla equimolecular de 30 mmoles de acetofenona y benzaldehído, siendo necesario un incremento de la temperatura a 160 °C para obtener el compuesto **1** con un 78% de rendimiento (tabla 1, entrada 12). Finalmente, con la intención de comparar el efecto del calentamiento por microondas con el calentamiento tradicional por convección, la mezcla de reacción se calentó en un baño de aceite a 150 °C durante 16 horas, conduciendo tan solo a un 16% de rendimiento del producto deseado **1**, junto con una serie de productos secundarios que no pudieron ser identificados (entrada 13). Este resultado demostró la ventaja que supone el empleo de irradiación por microondas.



**Esquema 2.3:** Síntesis de trans-chalconas en un proceso asistido por microondas y en condiciones de catálisis heterogénea.

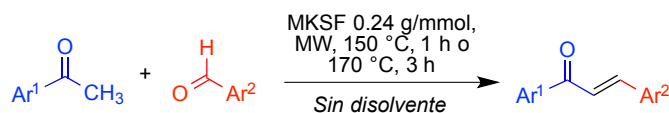
**Tabla 2.1.** Optimización de las condiciones de reacción para la síntesis de la molécula modelo **1**.

Entrada	Cetona/Aldehído	T (°C)	Tiempo	MKSF/sustrato (g/mmol)	Rendimiento (%) <sup>a</sup>
1	1/1	100 °C	60 min	0.30	8
2	1/1	120 °C	60 min	0.30	23
3	1/1	150 °C	60 min	0.30	88
4	1/1	160 °C	60 min	0.30	88
5	1/1	150 °C	60 min	0.06	5
6	1/1	150 °C	60 min	0.12	81
7	1/1	150 °C	60 min	0.24	97
8	1/1	150 °C	60 min	0.30	88
9	1/1	150 °C	40 min	0.24	74
10	1/1	150 °C	20 min	0.24	50
11	2/1	150 °C	60 min	0.24	86
12	1/1	160 °C	60 min	0.24	78 <sup>b</sup>
13	1/1	150 °C	16 h	0.29	16 <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Rendimiento de producto aislado, cuando la reacción se realizó por irradiación con microondas a una escala de 0.86 mmoles. <sup>b</sup> Rendimiento del producto aislado, cuando la reacción se realizó por irradiación con microondas a una escala de 30 mmoles. <sup>c</sup> Rendimiento del producto aislado, cuando la reacción se realizó por calentamiento en baño de aceite.

Una vez optimizadas las condiciones de reacción, estudiamos el alcance de la condensación aldólica cruzada catalizada por la arcilla ácida MKSF. Para ello se ensayó la reacción con un amplio número de acetofenonas y aldehídos aromáticos portadores de sustituyentes de carácter tanto aceptor como donador en el anillo aromático, con los resultados que se muestran en la tabla 2.2. Como era de esperar, la presencia de grupos aceptores en el anillo de la acetofenona, la cual actúa como especie nucleófila, conduce a una ligera disminución en el rendimiento de la reacción (compárense, por ejemplo, los rendimientos mostrados en las entradas 1, 10, 19, 23 y 26). Por otro lado, el rendimiento de la reacción no se vio influido por la presencia de grupos voluminosos en posición *orto* de los benzaldehídos empleados (entradas 4, 5, 7, 8, 9, 15 y 16). Como conclusión general, podemos subrayar que no se observó una gran influencia del efecto electrónico de los sustituyentes presentes en los benzaldehídos empleados. No obstante, es destacable que cuando la reacción se realizó con nitrobenzaldehídos se obtuvieron rendimientos sólo moderados (por ejemplo, comparar las entradas 7, 8, 4, 13, 18, 22, 25, 30, 31-34), a pesar de que la presencia de grupos fuertemente aceptores debería aumentar la reactividad del grupo carbonilo.

Por otra parte, con el objetivo de ampliar el ámbito de aplicación de este nuevo protocolo de síntesis de *trans*-chalconas, decimos explorar su aplicación a la síntesis de aril-heteroaril y heteroaril-heteroaril chalconas, para lo cual se llevó a cabo la reacción en las condiciones óptimas previamente encontradas, a partir de los correspondientes cetonas y aldehídos heteroaromáticos, para dar con buenos rendimientos los compuestos **36** a **42** (tabla 2.2, entradas 36-42).

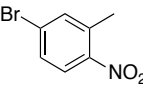











**Esquema 2.4.** Síntesis de chalconas, catalizada por montmorillonita KSF y bajo irradiación con microondas focalizadas

**Tabla 2.2.** Rango de aplicación y rendimiento de las chalconas

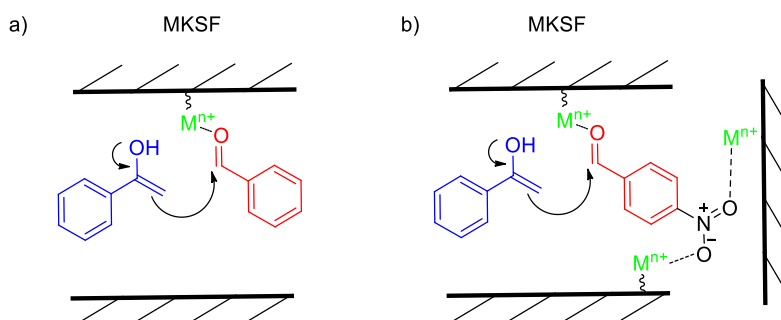
Entrada	Ar <sub>1</sub>	Ar <sub>2</sub>	Compuesto	Rendimiento (%) <sup>a</sup>
1	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>1</b>	97
2	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>2</b>	85
3	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>3</b>	55
4	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>4</b>	74
5	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>5</b>	77
6	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>6</b>	69
7	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	2-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>7</b>	51
8	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	3-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>8</b>	44
9	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>9</b>	43
10	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>10</b>	91
11	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>11</b>	83
12	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>12</b>	73
13	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>13</b>	55
14	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>14</b>	95
15	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>15</b>	93
16	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>16</b>	77
17	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>17</b>	76
18	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>18</b>	66
19	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>19</b>	54
20	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3-OMeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>20</b>	78
21	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>21</b>	64
22	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>22</b>	48
23	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>23</b>	60
24	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>24</b>	86
25	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>25</b>	49
26	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>26</b>	65 <sup>b</sup>
27	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-OMeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>27</b>	64 <sup>b</sup>
28	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>28</b>	77 <sup>b</sup>
29	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>29</b>	68 <sup>b</sup>
30	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>30</b>	60 <sup>b</sup>
31	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>		<b>31</b>	57
32	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>		<b>32</b>	63
33	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>		<b>33</b>	54
34	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>		<b>34</b>	64

Tabla 2.2 (continuación)

Entrada	Ar <sup>1</sup>	Ar <sup>2</sup>	Compuesto	Rendimiento (%) <sup>a</sup>
35	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>		<b>35</b>	48
36	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>		<b>36</b>	85
37		C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>37</b>	60
38			<b>38</b>	97
39		2-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>39</b>	45
40		C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>40</b>	54
41	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>		<b>41</b>	78
42			<b>42</b>	92

<sup>a</sup>Procedimiento general de reacción: Una mezcla equimolecular de 0.86 mmol de los aldehídos y cetonas correspondiente, junto con 200 mg de MKSF fueron calentados por irradiación con microondas durante 1 hora a 150 °C. <sup>b</sup>Para las entradas de 26 a 30, la reacción se calentó a 170 °C durante 3 horas.

El efecto del catalizador en la reacción puede explicarse considerando que la presencia de cationes metálicos en la arcilla permite a ésta actuar como un ácido de Lewis, de tal manera que la coordinación con el átomo de oxígeno del carbono carbonílico del aldehído aumenta la electrofilia de éste (esquema 2.5 a). Este tipo de coordinación también permite explicar los resultados inesperados obtenidos para los nitrobenzaldehídos, que pueden atribuirse a la capacidad de coordinación del grupo nitro. Como consecuencia, se produce una estabilización del compuesto de partida, que es capaz de coordinarse con dos cationes metálicos (esquema 2.5 b), y por tanto un incremento de la energía de activación que contrarresta el incremento de reactividad que cabría esperar a causa del efecto aceptor electrónico del grupo nitro.<sup>27</sup>



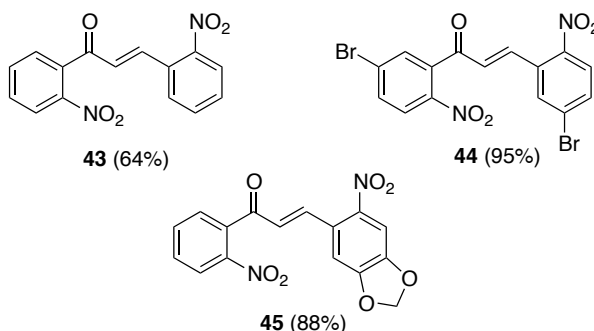
Esquema 2.5: Posible mecanismo de interacción con el catalizador.

Debido a las limitaciones asociadas a la presencia de grupos nitro, hubo algunos casos en los que fue necesario llevar a cabo la condensación aldólica en condiciones

<sup>27</sup> Dintzner, M. R.; Little, A. J.; Pacilli, M.; Pileggi, D. J.; Osner, Z. R.; Lyons, T. W. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 1577-1579

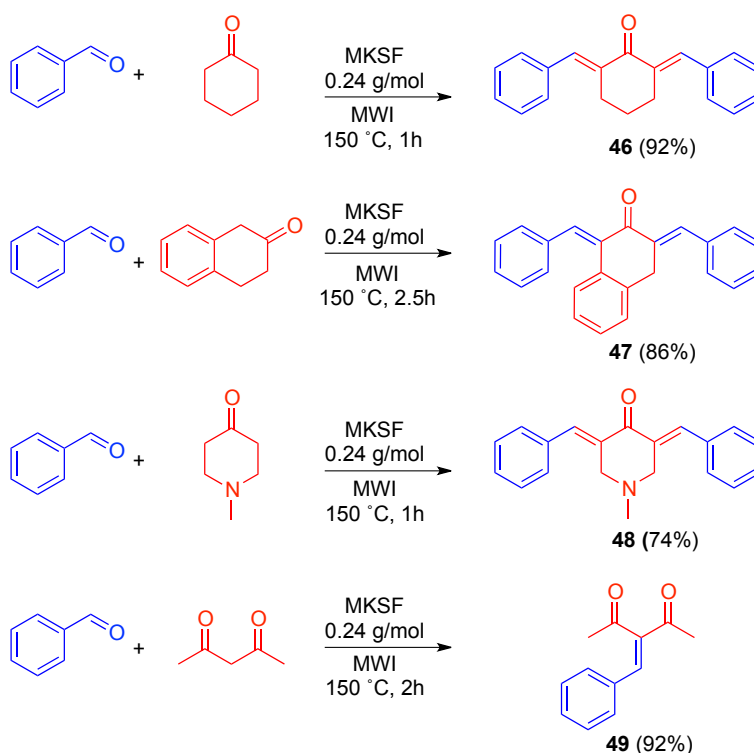


convencionales, en presencia de hidróxido sódico y utilizando acetonitrilo-agua como medio de reacción (Figura 2.3).



**Figura 2.3:** Chalconas obtenidas en condiciones convencionales (reacción en acetonitrilo-agua a temperatura ambiente, en presencia de hidróxido sódico)

Por último, con el fin de demostrar la generalidad del proceso, fijamos nuestro interés en la reacción de doble condensación entre un equivalente de cetonas alifáticas con dos equivalentes de benzaldehído. Cuando la reacción se ensayó en las condiciones previamente encontradas durante la síntesis de chalconas, condujo a los compuestos **46**, **47** y **48** con buenos rendimientos. Además las condiciones demostraron ser también adecuadas para la reacción de Knoevenagel entre la 2,4-pentadiona y el benzaldehído, permitiendo obtener el compuesto **49** con un excelente rendimiento del 92% (esquema 2.6).<sup>28</sup>



**Esquema 2.6.** Ejemplos adicionales del empleo de montmorillonita KSF en condiciones de irradiación con microondas: Condensaciones aldólicas dobles y reacción de Knoevenagel

<sup>28</sup> Un precedente del empleo de arcillas ácidas en la reacción de Knoevenagel: Martín, R. M.; Ortega, E.; Rojas, M. L.; Vicente, M. A.; Banares, M. A. *J. Chem. Technol. Biotechnol.* **2005**, *80*, 234-238.

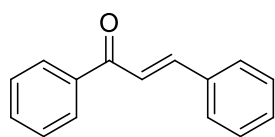
## 2.4. Conclusiones

Puede concluirse de este capítulo que la reacción entre acetofenonas y aldehídos aromáticos promovida por irradiación con microondas focalizadas en presencia de montmorillonita KSF constituye un método eficiente y reproducible para la síntesis de chalconas. Además, estas condiciones son adecuadas para llevar a cabo reacciones aldólicas dobles y reacciones de Knoevenagel.

## 2.5. Parte experimental

### 2.5.1. General procedure for the clay-promoted chalcone synthesis

A solvent-free mixture of the suitable aldehyde (1.0 mmol), acetophenone (1.0 mmol) and montmorillonite KSF clay catalyst (240 mg) was placed in a sealed tube and heated at 150 °C under microwave irradiation for 1 h, or at 170 °C for 3 h (compounds **26-30**). The reaction mixture was washed with hot ethanol (20 ml), the catalyst was filtered off, the solvent was evaporated and the residue was purified by crystallization (solid products) or by column chromatography (silica gel, ethyl acetate/hexanes, 9/1), (compounds **5** and **15**) to afford pure chalcones. All the yields were calculated from isolated products. The spectral data of isolated compounds are listed below.



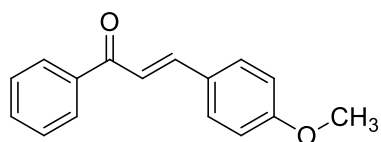
**(E)-1,3-Diphenylpropenone (1).**<sup>29</sup>

Prepared from benzaldehyde (0.10 mL, 1.0 mmol) and acetophenone (0.12 mL, 1.0 mmol). Yield: 202 mg, (97%); pale yellow solid.

**Elemental analysis** (%) calcd for C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>O (M= 208.26): C 86.51, H 5.81; found: C 86.54, H 5.83.

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.03 (dd, *J* = 8.2, 1.4 Hz, 2H), 7.82 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 7.71 – 7.64 (m, 2H), 7.60 – 7.47 (m, 4H), 7.45 – 7.38 (m, 3H).

The spectroscopic data were consistent with those of an authentic commercial sample and with those reported in the literature.



**(E)-3-(4-Methoxyphenyl)-1-phenyl-2-propen-1-one (2).**<sup>30</sup>

Prepared from 4-methoxybenzaldehyde (0.12 mL, 1.0 mmol) and acetophenone (0.12 mL, 1.0 mmol). Yield: 203 mg, (85%); pale yellow solid.

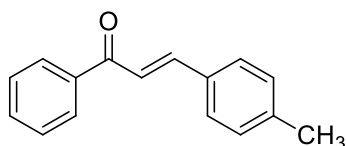
<sup>29</sup> Y. Urawa, K. Nishiura, S. Souda, K. Ogura, *Synthesis* 2003, 2882.

<sup>30</sup> M. Cabrera, M. Simoens, G. Falchi, M. L. Lavaggi, O E. Piro, E. E. Castellano, A. Vidal, A. Azqueta, A. Monge, A. López de Ceráin, G. Sagrera, G. Seoane, H. Cerecetto, and M. González, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2007, **15**, 3356.

**Elemental analysis** (%) calcd for  $C_{16}H_{14}O_2$  ( $M = 238.28$ ): C, 80.65; H, 5.92; found: C, 80.58; H, 5.89.

**$^1H$  NMR** (250 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.01 (dd,  $J = 6.8, 1.6$  Hz, 2H), 7.79 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H), 7.61 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.58 – 7.46 (m, 3H), 7.42 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H), 6.94 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 3.86 (s, 3H).

**$^{13}C$  NMR** (63 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta = 188.8, 163.5, 144.0, 135.1, 131.1, 130.9, 130.4, 129.0, 128.4, 121.9, 113.9, 55.6$ .



The spectroscopic data were consistent with those reported in the literature.

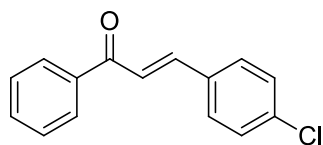
**(E)-1-Phenyl-3-(p-tolyl)-2-propen-1-one (3).**<sup>31</sup>

Prepared from 4-methylbenzaldehyde (0.12 mL, 1.0 mmol) and acetophenone (0.12 mL, 1.0 mmol). Yield: 122 mg, (55%); white solid.

**Elemental analysis** (%) calcd for  $C_{16}H_{14}O$  ( $M = 222.28$ ): C, 86.45; H, 6.35; found: C, 86.49; H, 6.38.

**$^1H$  NMR** (250 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.03 (d,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 7.81 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H), 7.63 – 7.43 (m, 6H), 7.23 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 2.39 (s, 3H).

**$^{13}C$  NMR** (63 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  190.7, 145.0, 141.2, 138.4, 132.7, 132.2, 129.8, 128.7, 128.5, 121.1, 21.6.



The spectroscopic data were consistent with those reported in the literature

**(E)-3-(4-Chlorophenyl)-1-phenyl-2-propen-1-one (4).**<sup>30</sup>

Prepared from 4-chlorobenzaldehyde (141 mg, 1.0 mmol) and acetophenone (0.12 mL, 1.0 mmol). Yield: 180 mg, (74%); pale yellow solid,

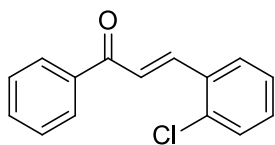
**Elemental analysis** (%) calcd for  $C_{15}H_{11}ClO$  ( $M = 242.70$ ): C, 74.23; H, 4.57; found: C, 74.26; H, 4.52.

**$^1H$  NMR** (250 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.09 – 8.02 (m, 2H), 7.78 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H), 7.67 – 7.46 (m, 6H), 7.46 – 7.37 (m, 2H).

**$^{13}C$  NMR** (63 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  190.2, 143.3, 138.1, 136.5, 133.4, 133.0, 129.7, 129.3, 128.8, 128.6, 122.5.

The spectroscopic data were consistent with those reported in the literature.

<sup>31</sup> O. G. Schramm, N. Dediu, T. J. J. Müller, *Adv. Synth. Catal.* 2006, **348**, 2565.

**(E)-3-(2-Chlorophenyl)-1-phenyl-2-propen-1-one (5).**<sup>32</sup>

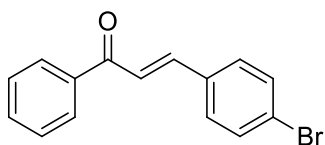
Prepared from 2-chlorobenzaldehyde (0.11 mL, 1.0 mmol) and acetophenone (0.12 mL, 1.0 mmol). Yield: 187 mg, (77%); pale yellow oil.

**Elemental analysis (%)** calcd for  $C_{15}H_{11}ClO$  ( $M = 242.70$ ): C, 74.23; H, 4.57; found: C, 74.25; H, 4.54.

**$^1H$  NMR** (250 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.19 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H), 8.06 – 7.98 (m, 2H), 7.79 – 7.73 (m, 1H), 7.62 – 7.41 (m, 6H), 7.37 – 7.30 (m, 2H).

**$^{13}C$  NMR** (63 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  190.6, 140.8, 138.1, 135.6, 133.4, 133.1, 131.3, 130.5, 128.8, 128.8, 127.9, 127.2, 124.9

The spectroscopic data were consistent with those reported in the literature.

**(E)-3-(4-Bromophenyl)-1-phenyl-2-propen-1-one (6).**<sup>30</sup>

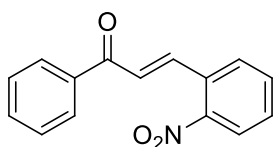
Prepared from 4-bromobenzaldehyde (185 mg, 1.0 mmol) and acetophenone (0.12 mL, 1.0 mmol). Yield: 198mg, (69%); pale yellow solid.

**Elemental analysis (%)** calcd for  $C_{15}H_{11}BrO$  ( $M = 287.15$ ): C, 62.74; H, 3.86; found: C, 62.70; H, 3.88.

**$^1H$  NMR** (250 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.02 (dd,  $J = 8.3, 1.4$  Hz, 2H), 7.75 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H), 7.62 – 7.57 (m, 2H), 7.56 – 7.45 (m, 6H).

**$^{13}C$  NMR** (63 MHz,  $CDCl_3$ ) 190.3, 143.5, 138.1, 133.9, 133.1, 132.3, 129.9, 128.8, 128.6, 124.9, 122.7.

The spectroscopic data were consistent with those reported in the literature.

**(E)-3-(2-Nitrophenyl)-1-phenyl-2-propen-1-one (7).**<sup>33</sup>

Prepared from 2-nitrobenzaldehyde (151 mg, 1.0 mmol) and acetophenone (0.12 mL, 1.0 mmol). Yield: 129 mg, (51%); white solid.

**Elemental analysis (%)** calcd for  $C_{15}H_{11}NO_3$  ( $M = 253.25$ ): C, 71.14; H, 4.38; N, 5.53; found: C, 71.17; H, 4.35; N, 5.54.

**$^1H$  NMR** (250 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.16 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H), 8.12 – 8.02 (m, 3H), 7.81 – 7.68 (m, 2H), 7.68 – 7.50 (m, 4H), 7.36 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H).

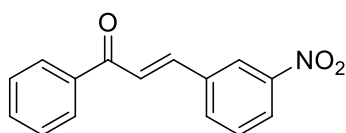
<sup>32</sup> F. Hayat, A. Salahuddin, S. Umar, A. Azam, *Eur. J. Med. Chem.* 2010, **45**, 4669

<sup>33</sup> ZG Hu, J. Liu, ZB. Dong, LL. Gu, D. Wang, PL. Zeng, *J Chem Res*, 2004, **2**, 158

$^{13}\text{C}$  NMR (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  190.5, 148.6, 140.3, 137.5, 133.7, 133.3, 131.4, 130.5, 129.4, 128.9, 128.8, 127.4, 125.1.

The spectroscopic data were consistent with those reported in the literature.

**(E)-3-(3-Nitrophenyl)-1-phenyl-2-propen-1-one (8).**<sup>34</sup>



Prepared from 3-nitrobenzaldehyde (151 mg, 1.0 mmol) and acetophenone (0.12 mL, 1.0 mmol). Yield: 111 mg, (44%); pale yellow solid.

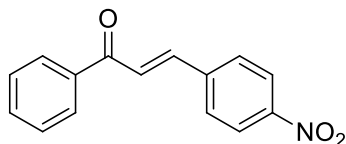
**Elemental analysis** (%) calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{NO}_3$  ( $M=253.25$ ): C, 71.14; H, 4.38; N, 5.53; found: C, 71.19; H, 4.34; N, 5.57.

$^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.50 (t,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 8.25 (ddd,  $J = 8.2, 2.2, 1.0$  Hz, 1H), 8.04 (dd,  $J = 8.3, 1.4$  Hz, 2H), 7.92 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.83 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H), 7.71 – 7.46 (m, 4H).

$^{13}\text{C}$  NMR (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 189.78, 148.80, 141.75, 137.65, 136.73, 134.47, 133.44, 130.17, 128.91, 128.70, 124.78, 124.67, 122.45$ .

The spectroscopic data were consistent with those reported in the literature.

**(E)-3-(4-Nitrophenyl)-1-phenyl-2-propen-1-one (9).**<sup>35</sup>



Prepared from 4-nitrobenzaldehyde (151 mg, 1.0 mmol) and acetophenone (0.12 mL, 1.0 mmol). Yield: 109 mg, (43%); pale yellow solid.

**Elemental analysis** (%) calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{NO}_3$  ( $M=253.25$ ): C, 71.14; H, 4.38; N, 5.53; found: C, 71.12; H, 4.40; N, 5.51.

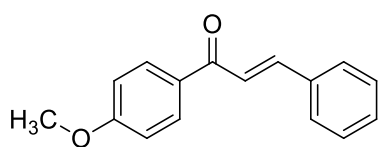
$^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.28 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 8.04 (dd,  $J = 8.3, 1.3$  Hz, 2H), 7.88 – 7.75 (m, 3H), 7.70 – 7.59 (m, 2H), 7.57 – 7.48 (m, 2H);

$^{13}\text{C}$  NMR (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  189.7, 141.6, 141.1, 137.6, 133.5, 129.0, 128.9, 128.7, 125.8, 124.3.

The spectroscopic data were consistent with those reported in the literature

<sup>34</sup> X. Huang, L. Xie L, H. Wu, *J Org Chem*, 1988, **53**, 4862

<sup>35</sup> S. Kancyl, B. J. David, *J Org Chem*, 1970, **35**, 759

**(E)-1-(4-Methoxyphenyl)-3-phenyl-2-propen-1-one (10).**<sup>36</sup>

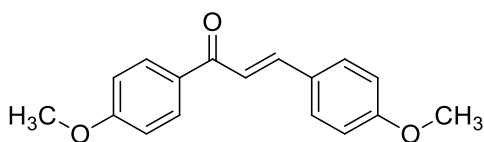
Prepared from benzaldehyde (0.10 mL, 1.0 mmol) and 4-methoxyacetophenone (150 mg, 1.0 mmol). Yield: 217 mg, (91%); pale yellow solid.

**Elemental analysis (%)** calcd for  $C_{16}H_{14}O_2$  (M=238,28): C, 80.65; H, 5.92; found: C, 80.68; H, 5.87.

**$^1H$  NMR** (250 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.05 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 2H), 7.81 (d,  $J$  = 15.7 Hz, 1H), 7.68 – 7.62 (m, 2H), 7.55 (d,  $J$  = 15.7 Hz, 1H), 7.45 – 7.34 (m, 3H), 6.98 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H).

**$^{13}C$  NMR** (63 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  188.7, 163.5, 144.0, 135.2, 131.2, 130.9, 130.4, 129.0, 128.4, 121.9, 113.9, 55.6.

The spectroscopic data were consistent with those reported in the literature.

**(E)-1,3-Bis(4-methoxyphenyl)-2-propen-1-one (11).**<sup>37</sup>

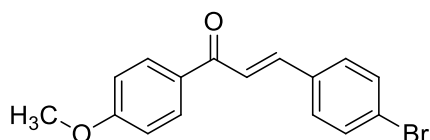
Prepared from 4-methoxybenzaldehyde (0.12 mL, 1.0 mmol) and 4-methoxyacetophenone (150 mg, 1.0 mmol). Yield: 223 mg, (83%); pale yellow solid.

**Elemental analysis (%)** calcd for  $C_{17}H_{16}O_3$  (M= 268.31): C, 76.10; H, 6.01; found: C, 76.14; H, 6.05.

**$^1H$  NMR** (250 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.03 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 2H), 7.78 (d,  $J$  = 15.6 Hz, 1H), 7.59 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.42 (d,  $J$  = 15.6 Hz, 1H), 7.03 – 6.87 (m, 4H), 3.87 (s, 3H), 3.83 (s, 3H).

**$^{13}C$  NMR** (63 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  188.8, 163.3, 161.6, 143.9, 131.4, 130.8, 130.2, 127.9, 119.6, 114.4, 113.9, 55.6, 55.5.

The spectroscopic data were consistent with those reported in the literature.

**(E)-3-(4-Bromophenyl)-1-(4-methoxyphenyl)-2-propen-1-one (12).**<sup>38</sup>

Prepared from 4-bromobenzaldehyde (185 mg, 1.0 mmol) and 4-methoxyacetophenone (150 mg, 1.0 mmol). Yield: 232 mg, (73%); pale orange solid.

<sup>36</sup> D. G. Powers, D. S. Casebier, D. Fokas, W. J. Ryan, J. R. Troth, D. L. Coffen, *Tetrahedron*, 1998, **54**, 4085

<sup>37</sup> A. Kumar, Akanksha, *J. Mol. Catal. A: Chemical*, 2007, **274**, 212.

<sup>38</sup> K. D. Ashtekar, R. J. Staples, B. Borhan, *Org. Lett.* 2011, **13**, 5732.

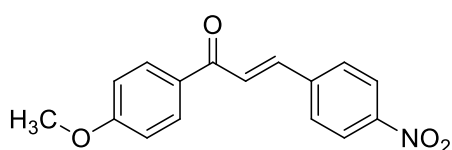
**Elemental analysis (%)** calcd for  $C_{16}H_{13}BrO_2$  ( $M = 317.18$ ): C, 60.59; H, 4.13; found: C, 60.63; H, 4.11.

**$^1H$  NMR** (250 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.03 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 7.73 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1H), 7.62 – 7.43 (m, 5H), 6.98 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 3.89 (s, 3H).

**$^{13}C$  NMR** (63 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  188.5, 163.7, 142.6, 134.1, 132.3, 131.0, 131.0, 129.9, 124.7, 122.5, 114.0, 55.7.

The spectroscopic data were consistent with those reported in the literature.

**(*E*)-3-(4-Nitrophenyl)-1-(4-methoxyphenyl)-2-propen-1-one (13).**<sup>39</sup>



Prepared from 4-nitrobenzaldehyde (151 mg, 1.0 mmol) and 4-methoxyacetophenone (150 mg, 1.0 mmol). Yield: 156 mg, (55%); pale yellow solid.

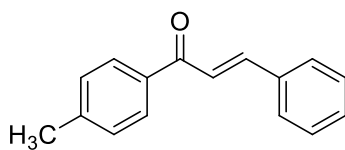
**Elemental analysis (%)** calcd for  $C_{16}H_{13}NO_4$  ( $M = 283.28$ ): C, 67.84; H, 4.63; N, 4.94; found: C, 67.87; H, 4.59; N, 4.91.

**$^1H$  NMR** (250 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.24 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 8.02 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.83 – 7.72 (m, 1H), 7.63 (d,  $J = 15.7$  Hz, 0H), 6.97 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 3.87 (s, 1H).

**$^{13}C$  NMR** (63 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 187.8, 163.9, 148.4, 141.3, 140.8, 131.1, 130.5, 128.9, 125.7, 124.2, 114.1, 55.6.

The spectroscopic data were consistent with those reported in the literature.

**(*E*)-3-Phenyl-1-(*p*-tolyl)-2-propen-1-one (14).**<sup>40</sup>



Prepared from benzaldehyde (0.10 mL, 1.0 mmol) and 4-methylacetophenone (0.13 mL, 1.0 mmol). Yield: 211 mg, (95%); pale yellow solid.

**Elemental analysis (%)** calcd for  $C_{16}H_{14}O$  ( $M = 222.28$ ): C, 86.45; H, 6.35; found: C, 86.42; H, 6.37.

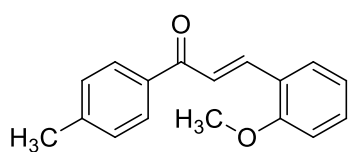
**$^1H$  NMR** (250 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.01 – 7.94 (m, 2H), 7.85 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H), 7.71 – 7.64 (m, 2H), 7.57 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H), 7.49 – 7.42 (m, 3H), 7.34 (dd,  $J = 8.5, 0.6$  Hz, 2H), 2.47 (s, 3H).

**$^{13}C$  NMR** (63 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  190.1, 144.5, 143.8, 135.7, 135.1, 130.5, 129.5, 129.1, 128.8, 128.5, 122.2, 21.8.

The spectroscopic data were consistent with those reported in the literature.

<sup>39</sup> R. C. Fuson, H. L. Jackson, *J. Am. Chem. Soc.* 1950, **72**, 1637

<sup>40</sup> T. Ishikawa, T. Mizuta, K. Hagiwara, T. Aikawa, T. Kudo, S. Saito, *J. Org. Chem.* 2003, **68**, 3702

**(E)-3-(2-Methoxyphenyl)-1-(4-methylphenyl)-2-propen-1-one (15).**<sup>41</sup>

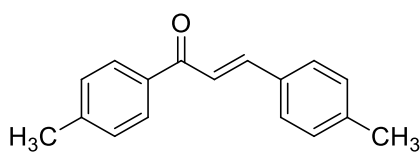
Prepared from 2-methoxybenzaldehyde (0.12 mL, 1.0 mmol) and 4-methylacetophenone (0.13 mL, 1.0 mmol). Yield: 235 mg, (93%); yellow oil.

**Elemental analysis (%)** calcd for C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub> (M= 252.31): C, 80.93; H, 6.39; found: C, 80.88; H, 6.42.

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.16 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 8.02 – 7.94 (m, 2H), 7.73 – 7.61 (m, 2H), 7.45 – 7.36 (m, 1H), 7.37 – 7.30 (m, 2H), 7.09 – 6.93 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.46 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 190.7, 158.8, 143.4, 140.0, 136.0, 131.7, 129.3, 129.2, 128.8, 124.1, 122.9, 120.8, 111.3, 55.6, 21.8.

The spectroscopic data were consistent with those reported in the literature.

**(E)-1,3-Bis(4-methylphenyl)-2-propen-1-one (16).**<sup>42</sup>

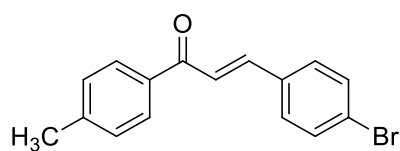
Prepared from 4-methylbenzaldehyde (0.12 mL, 1.0 mmol) and 4-methylacetophenone (0.13 mL, 1.0 mmol). Yield: 182 mg, (77%); pale yellow solid.

**Elemental analysis (%)** calcd for C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>O (M= 236.31): C, 86.40; H, 6.82; found: C, 86.37; H, 6.85.

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.97 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.89 – 7.78 (m, 1H), 7.61 – 7.45 (m, 2H), 7.33 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.42 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 190.2, 144.6, 143.6, 141.0, 135.8, 132.3, 129.8, 129.4, 128.7, 128.5, 121.1, 21.8, 21.6.

The spectroscopic data were consistent with those reported in the literature.

**(E)-3-(4-Bromophenyl)-1-(4-methylphenyl)-2-propen-1-one (17).**<sup>43</sup>

Prepared from 4-bromobenzaldehyde (185 mg, 1.0 mmol) and 4-methylacetophenone (0.13 mL, 1.0 mmol). Yield: 229 mg, (76%); pale yellow solid.

**Elemental analysis (%)** calcd for C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>BrO (M= 301.18): C, 63.81; H, 4.35; found: C, 63.77; H, 4.32.

<sup>41</sup> K. V. Sashidhara, J. N. Rosaiah, A. Kumar, *Synthetic Communications*, 2009, **39**, 2288

<sup>42</sup> J-X. Yang, X.-T. Tao, C. X. Yuan, Y. X. Yan, L. Wang, Z. Liu, Y. Ren, M. H. Jiang, *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, **127**, 3278.

<sup>43</sup> M. L.N. Rao, V. Venkatesh, D. N. Jadhav, *J. Organometall. Chem.*, 2008, **693**, 2494.

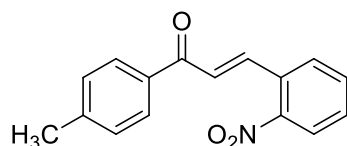


**$^1\text{H}$  NMR** (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.01 – 7.92 (m, 1H), 7.76 (d,  $J$  = 15.7 Hz, 1H), 7.62 – 7.48 (m, 5H), 7.38 – 7.30 (m, 2H), 2.46 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  189.8, 144.0, 143.0, 135.5, 134.0, 132.3, 129.9, 129.5, 128.8, 124.8, 122.6, 21.8.

The spectroscopic data were consistent with those reported in the literature.

**(*E*)-3-(2-Nitrophenyl)-1-(4-methylphenyl)-2-propen-1-one (18).**<sup>44</sup>



Prepared from 2-nitrobenzaldehyde (151 mg, 1.0 mmol) and 4-methylacetophenone (0.13 mL, 1.0 mmol). Yield: 176 mg, (66%); white solid.

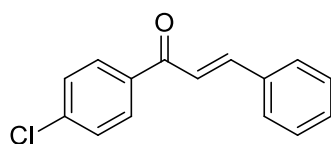
**Elemental analysis** (%) calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_3$  ( $M$  = 267.28): C, 71.90; H, 4.90; N, 5.24; found: C, 71.86; H, 4.93; N, 5.21.

**$^1\text{H}$  NMR** (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.92 (d,  $J$  = 15.9 Hz, 1H), 7.89 – 7.84 (m, 1H), 7.78 – 7.68 (m, 2H), 7.60 – 7.44 (m, 2H), 7.41 – 7.29 (m, 1H), 7.19 – 7.03 (m, 3H), 2.24 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  190.0, 148.6, 144.2, 139.8, 134.9, 133.7, 131.5, 130.4, 129.5, 129.3, 129.0, 127.4, 125.1, 21.8.

The spectroscopic data were consistent with those reported in the literature.

**(*E*)-1-(4-Chlorophenyl)-3-phenyl-2-propen-1-one (19).**<sup>32</sup>



Prepared from benzaldehyde (0.10 mL, 1.0 mmol) and 4-chloroacetophenone (0.13 mL, 1.0 mmol). Yield: 131 mg, (54%); pale yellow solid.

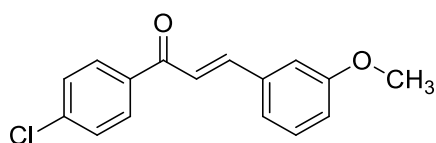
**Elemental analysis** (%) calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{ClO}$  ( $M$  = 242.70): C, 74.23; H, 4.57; found: C, 74.19; H, 4.53.

**$^1\text{H}$  NMR** (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.97 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H), 7.82 (d,  $J$  = 15.7 Hz, 1H), 7.68 – 7.60 (m, 2H), 7.50 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 2H), 7.43 (dd,  $J$  = 7.1, 3.9 Hz, 4H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  189.2, 145.4, 139.3, 136.6, 134.8, 130.8, 130.0, 129.1, 129.0, 128.6, 121.5.

The spectroscopic data were consistent with those reported in the literature.

<sup>44</sup> J. Zhou, G. Wu, M. Zhang, X. Jie, W Su, *Chem. Eur. J.* 2012, **18**, 8032.

**(E)-1-(4-Chlorophenyl)-3-(3-methoxyphenyl)-2-propen-1-one (20).**<sup>32</sup>

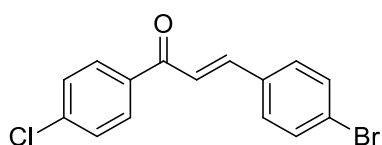
Prepared from 3-methoxybenzaldehyde (0.12 mL, 1.0 mmol) and 4-chloroacetophenone (0.13 mL, 1.0 mmol). Yield: 213 mg, (78%); pale yellow solid.

**Elemental analysis (%)** calcd for C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>ClO<sub>2</sub> (M=272.73): C, 70.46; H, 4.80; found: C, 70.43; H, 4.77.

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.04 – 7.96 (m, 2H), 7.81 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 7.55 – 7.45 (m, 3H), 7.43 – 7.33 (m, 1H), 7.29 – 7.24 (m, 1H), 7.20 – 7.16 (m, 1H), 7.01 (ddd, *J* = 8.1, 2.6, 1.0 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 189.3, 160.1, 145.4, 139.4, 136.6, 136.2, 130.1, 130.0, 129.1, 121.9, 121.3, 116.6, 113.6, 55.5.

The spectroscopic data were consistent with those reported in the literature.

**(E)-1-(4-Chlorophenyl)-3-(4-bromophenyl)-2-propen-1-one (21).**<sup>45</sup>

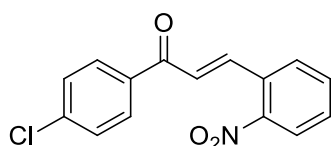
Prepared from 4-bromobenzaldehyde (185 mg, 1.0 mmol) and 4-chloroacetophenone (0.13 mL, 1.0 mmol). Yield: 206 mg, (64%); pale yellow solid.

**Elemental analysis (%)** calcd for C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>BrClO (M=321.60): C, 56.02; H, 3.13; found: C, 56.06; H, 3.09.

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.03 – 7.95 (m, 1H), 7.77 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 7.62 – 7.56 (m, 1H), 7.56 – 7.45 (m, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 189.0, 144.0, 139.5, 136.4, 133.7, 132.4, 130.0, 130.0, 129.1, 125.2, 122.0.

The spectroscopic data were consistent with those reported in the literature.

**(E)-1-(4-Chlorophenyl)-3-(2-nitrophenyl)-2-propen-1-one (22).**<sup>44</sup>

Prepared from 2-nitrobenzaldehyde (151 mg, 1.0 mmol) and 4-chloroacetophenone (0.13 mL, 1.0 mmol). Yield: 138 mg, (48%); brown solid.

**Elemental analysis (%)** calcd for C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>ClNO<sub>3</sub> (M=287.70): C, 62.62; H, 3.50; N, 4.87; found: C, 62.57; H, 3.54; N, 4.91.

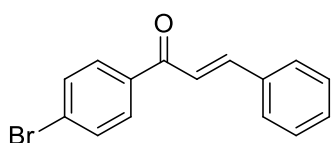
<sup>45</sup> G. Dannhardt, W. Kiefer, G. Kramer, S. Maehrlein, U. Nowe, B. Fiebich, *Eur. J. Med. Chem.* 2000, **35**, 499

**$^1\text{H}$  NMR** (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.17 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H), 8.16 – 8.09 (m, 1H), 8.04 – 7.96 (m, 2H), 7.79 – 7.68 (m, 2H), 7.67 – 7.57 (m, 1H), 7.56 – 7.48 (m, 1H), 7.30 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  189.5, 148.8, 140.9, 139.8, 135.8, 133.8, 131.4, 130.7, 130.4, 129.4, 129.2, 127.0, 125.2.

The spectroscopic data were consistent with those reported in the literature.

**(*E*)-1-(4-Bromophenyl)-3-phenyl-2-propen-1-one (23).**<sup>32</sup>



Prepared from benzaldehyde (0.10 mL, 1.0 mmol) and 4-bromoacetophenone (199 mg, 1.0 mmol). Yield: 172 mg, (60%); pale yellow solid.

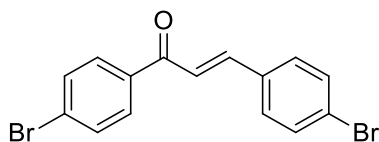
**Elemental analysis** (%) calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{BrO}$  ( $M = 287.15$ ): C, 62.74; H, 3.86; found: C, 62.78; H, 3.82.

**$^1\text{H}$  NMR** (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.96 – 7.89 (m, 1H), 7.85 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H), 7.72 – 7.64 (m, 4H), 7.51 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H), 7.49 – 7.42 (m, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  189.5, 145.6, 137.1, 134.8, 132.1, 130.9, 130.2, 129.2, 128.7, 128.1, 121.6.

The spectroscopic data were consistent with those reported in the literature.

**(*E*)-1,3-Bis(4-bromophenyl)-2-propen-1-one (24).**<sup>46</sup>



Prepared from 4-bromobenzaldehyde (185 mg, 1.0 mmol) and 4-bromoacetophenone (199 mg, 1.0 mmol). Yield: 315 mg, (86%); pale yellow solid.

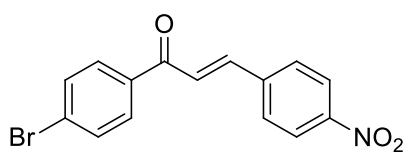
**Elemental analysis** (%) calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{Br}_2\text{O}$  ( $M = 366.05$ ): C, 49.22; H, 2.75; found: C, 49.18; H, 2.71.

**$^1\text{H}$  NMR** (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.96 – 7.89 (m, 1H), 7.85 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H), 7.72 – 7.64 (m, 4H), 7.51 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H), 7.49 – 7.42 (m, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  189.2, 144.1, 136.8, 133.7, 132.4, 132.1, 130.1, 130.0, 128.2, 125.2, 122.0.

The spectroscopic data were consistent with those reported in the literature.

<sup>46</sup> K. Hayamizu, M. Yanagisawa, T. Ishii, A. Yabe, O. Yamamoto, M. Nakayama, A. Hayashi, *Magnetic Resonance in Chemistry*, 1989, **27**, 899

**(E)-1-(4-Bromophenyl)-3-(4-nitrophenyl)-2-propen-1-one (25).**<sup>47</sup>

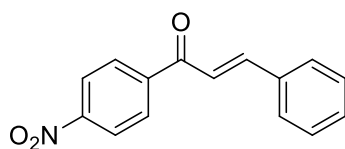
Prepared from 4-nitrobenzaldehyde (151 mg, 1.0 mmol) and 4-bromoacetophenone (199 mg, 1.0 mmol). Yield: 163 mg, (49%); pale yellow solid.

**Elemental analysis (%)** calcd for  $C_{15}H_{10}BrNO_3$  ( $M=332.15$ ): C, 54.24; H, 3.03; N, 4.22; found: C, 54.24; H, 3.03; N, 4.22.

**$^1H$  NMR** (250 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.28 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.90 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.87 – 7.74 (m, 2H), 7.67 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.59 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H).

**$^{13}C$  NMR** (63 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  188.6, 148.8, 142.2, 140.9, 136.3, 132.3, 130.2, 129.1, 128.8, 125.2, 124.4.

The spectroscopic data were consistent with those reported in the literature.

**(E)-1-(4-Nitrophenyl)-3-phenyl-2-propen-1-one (26).**<sup>38</sup>

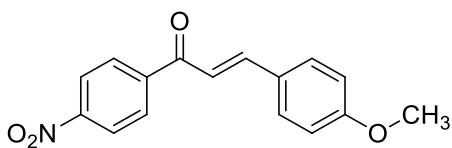
Prepared from benzaldehyde (0.10 mL, 1.0 mmol) and 4-nitroacetophenone (165 mg, 1.0 mmol). Yield: 165 mg, (60%); yellow solid.

**Elemental analysis (%)** calcd for  $C_{15}H_{11}NO_3$  ( $M=253.25$ ): C, 71.14; H, 4.38; N, 5.53; found: C, 71.18; H, 4.42; N, 5.49.

**$^1H$  NMR** (250 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.36 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 8.15 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.86 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H), 7.67 (dd,  $J = 6.8, 2.8$  Hz, 2H), 7.54 – 7.39 (m, 4H).

**$^{13}C$  NMR** (63 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  189.2, 150.2, 147.0, 143.2, 134.4, 131.4, 129.6, 129.3, 128.9, 124.0, 121.4.

The spectroscopic data were consistent with those reported in the literature.

**(E)-3-(4-Methoxyphenyl)-1-(4-nitrophenyl)-2-propen-1-one (27).**<sup>48</sup>

Prepared from 4-methoxybenzaldehyde (0.12 mL, 1.0 mmol) and 4-nitroacetophenone (165 mg, 1.0 mmol). Yield: 181 mg, (64%); pale yellow solid.

**Elemental analysis (%)** calcd for  $C_{16}H_{13}NO_4$  ( $M=283.28$ ): C, 67.84; H, 4.63; N, 4.94; found: C, 67.80; H, 4.67; N, 4.96;.

<sup>47</sup> M. Ono, M. Haratake, H. Morib, M. Nakayama, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2007, **15**, 6802

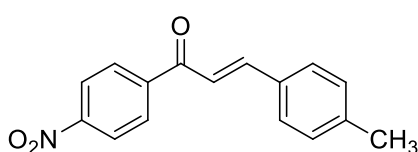
<sup>48</sup> K. R. Buszek, N. Brown, *Organic Letters*, 2007, **9**, 707

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.35 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 8.13 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.82 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 189.2, 162.4, 150.1, 146.9, 143.6, 130.8, 129.5, 127.2, 124.0, 119.1, 114.7, 55.6.

The spectroscopic data were consistent with those reported in the literature.

**(*E*)-3-(4-Methylphenyl)-1-(4-nitrophenyl)-2-propen-1-one (28).**<sup>49</sup>



Prepared from 4-methylbenzaldehyde (0.12 mL, 1.0 mmol) and 4-nitroacetophenone (165 mg, 1.0 mmol). Yield: 206 mg, (77%); pale yellow solid.

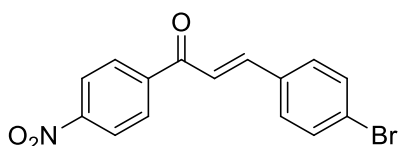
**Elemental analysis** (%) calcd for C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub> (M= 267.28): C, 71.90; H, 4.90; N, 5.24; found: C, 71.86; H, 4.92; N, 5.26.

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.35 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 8.14 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.83 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 189.3, 150.1, 147.1, 143.4, 142.2, 131.7, 130.0, 129.5, 128.9, 124.0, 120.4, 21.8.

The spectroscopic data were consistent with those reported in the literature.

**(*E*)-3-(4-Bromophenyl)-1-(4-nitrophenyl)-2-propen-1-one (29).**<sup>47</sup>



Prepared from 4-bromobenzaldehyde (185 mg, 1.0 mmol) and 4-nitroacetophenone (165 mg, 1.0 mmol). Yield: 226 mg, (68%); pale yellow solid.

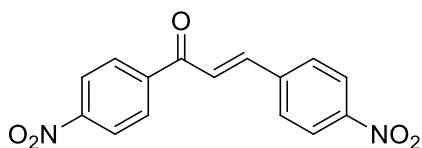
**Elemental analysis** (%) calcd for C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>BrNO<sub>3</sub> (M= 332.15): C, 54.24; H, 3.03; N, 4.22; found: C, 54.27; H, 3.00; N, 4.18.

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.36 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 8.14 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.79 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.52 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 188.9, 150.3, 145.5, 142.9, 133.3, 132.5, 130.2, 129.6, 125.8, 124.1, 121.8.

The spectroscopic data were consistent with those reported in the literature.

<sup>49</sup> B. Tiwari, A. S. Pratapwar, A. R. Tapas, S.R. Butle, B.S. Vatkar, *Int.J. Chem. Tech. Res.* 2010, **2**, 499.

**(E)-1,3-Bis(4-nitrophenyl)-2-propen-1-one (30).**<sup>50</sup>

Prepared from 4-nitrobenzaldehyde (151 mg, 1.0 mmol) and 4-nitroacetophenone (165 mg, 1.0 mmol). Yield: 179 mg, (60%); pale yellow solid.

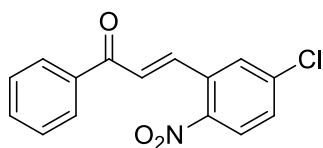
**Mp:** 204-206 °C.

**Elemental analysis (%)** calcd for C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (M= 298.25): C, 60.41; H, 3.38; N, 9.39; found: C, 60.38; H, 3.42; N, 9.37.

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.42 (s, 4H), 8.33 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 8.23 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 8.18 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 188.3, 150.1, 148.3, 142.5, 141.8, 140.9, 130.2, 130.1, 125.8, 124.0, 124.0.

The spectroscopic data were consistent with those reported in the literature.

**(E)-3-(5-Chloro-2-nitrophenyl)-1-phenyl-2-propen-1-one (31).**<sup>51</sup>

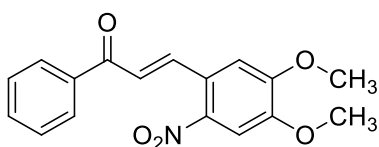
Prepared from 5-chloro-2-nitrobenzaldehyde (186 mg, 1.0 mmol) and acetophenone (0.12 mL, 1.0 mmol). Yield: 164 mg, (57%); white solid.

**Elemental analysis (%)** calcd for C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>ClNO<sub>3</sub> (M= 287.70): C, 62.62; H, 3.50; N, 4.87; found: C, 62.57; H, 3.48; N, 4.90.

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.11 (1H, d, *J* = 15.7 Hz), 8.03 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.70 (1H, d, *J* = 2.8 Hz), 7.64 – 7.45 (5H, m), 7.33 (1H, d, *J* = 15.7 Hz).

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 190.1, 146.7, 140.3, 139.1, 137.2, 133.5, 133.4, 130.3, 129.3, 128.9, 128.2, 126.7.

The spectroscopic data were consistent with those reported in the literature.

**(E)-3-(4,5-Dimethoxy-2-nitrophenyl)-1-phenyl-2-propen-1-one (32).**<sup>52</sup>

Prepared from 4,5-dimethoxy-6-nitrobenzaldehyde (211 mg, 1.0 mmol) and acetophenone (0.12 mL, 1.0 mmol). Yield: 197 mg, (63%); white solid.

**Elemental analysis (%)** calcd for C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>5</sub> (M= 313.30): C, 65.17; H, 4.83; N, 4.47; found: C, 65.22; H, 4.87; N, 4.43.

<sup>50</sup> W. Wei, W. Qunrong, D. Liqin, Z. Aiqing, W. Duoyuan, *Ultrason. Sonochem.* 2005, **12**, 411.

<sup>51</sup> V. Colotta, D. Catarzi, F. Varano, G. Filacchioni, L. Cecchi, *J. Med. Chem.* 1996, **39**, 2915

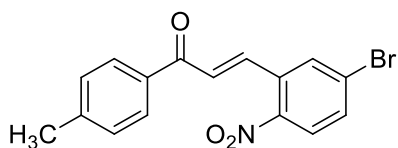
<sup>52</sup> M. Raghao, T. Santosh, D. Vidya, *J. Chem. Res.*, 2000, **1**, 150.

**$^1\text{H}$  NMR** (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.20 (1H, d,  $J = 15.7$  Hz), 8.08 – 7.94 (2H, m), 7.67 (1H, s), 7.64 – 7.43 (3H, m), 7.17 (1H, d,  $J = 15.7$  Hz), 7.05 (1H, s), 4.03 (3H, s), 3.99 (3H, s).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 191.6, 153.4, 150.1, 141.7, 141.5, 137.6, 133.2, 129.0, 128.8, 126.8, 126.2, 110.2, 108.1, 56.8, 56.7.

The spectroscopic data were consistent with those reported in the literature.

**(*E*)-3-(5-Bromo-2-nitrophenyl)-1-(*p*-tolyl)-2-propen-1-one (33).**



Prepared from 5-bromo-2-nitrobenzaldehyde (230 mg, 1.0 mmol) and 4-methylacetophenone (0.13 mL, 1.0 mmol). Yield: 187 mg, (54%); white solid.

**Mp:** 164-166 °C.

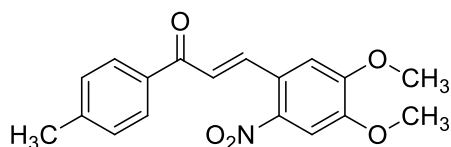
**Elemental analysis** (%) calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{BrNO}_3$  ( $M = 346.18$ ): C, 55.51; H, 3.49; N, 4.05; found: C, 55.54; H, 3.46; N, 4.08.

**IR**  $\nu_{\text{max}}$  (KBr): 1663, 1598, 1520  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR** (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.08 (1H, d,  $J = 15.7$  Hz), 8.00 – 7.83 (4H, m), 7.68 (1H, dd,  $J = 9.0, 2.8$  Hz), 7.32 (3H, m), 2.45 (3H, s).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 189.6, 147.2, 144.5, 138.5, 134.8, 133.6, 133.3, 132.3, 129.7, 129.1, 128.6, 128.3, 126.7, 21.9.

**(*E*)-3-(4,5-Dimethoxy-2-nitrophenyl)-1-(*p*-tolyl)-2-propen-1-one (34).**



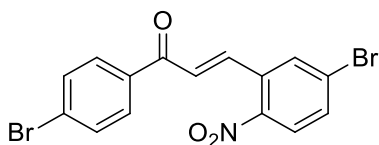
Prepared from 4,5-dimethoxy-2-nitrobenzaldehyde (211 mg, 1.0 mmol) and 4-methylacetophenone (0.13 mL, 1.0 mmol). Yield: 210 mg, (64%); white solid.

**Mp:** 180-182 °C.

**Elemental analysis** (%) calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_5$  ( $M = 327.33$ ): C, 66.05; H, 5.23; N, 4.28; found: C, 66.02; H, 5.26; N, 4.31.

**$^1\text{H}$  NMR** (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.20 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H), 7.97 – 7.91 (m, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.36 – 7.29 (m, 2H), 7.20 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.06 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 2.45 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 190.8, 153.3, 150.0, 144.0, 141.4, 141.1, 135.0, 129.5, 129.1, 126.7, 126.2, 110.2, 108.1, 56.7, 56.6, 21.8.

**(E)-3-(5-Bromo-2-nitrophenyl)-1-(4-bromophenyl)-2-propen-1-one (35).**

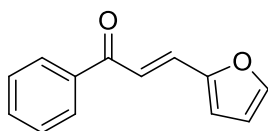
Prepared from 5-bromo-2-nitrobenzaldehyde (230 mg, 1.0 mmol) and 4-bromoacetophenone (199 mg, 1.0 mmol). Yield: 197 mg, (48%); white solid.

**Mp:** 191-193 °C.

**Elemental analysis (%)** calcd for C<sub>15</sub>H<sub>9</sub>Br<sub>2</sub>NO<sub>3</sub> (M= 411.04): C, 43.83; H, 2.21; N, 3.41; found: C, 43.83; H, 2.21; N, 3.41.

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8.49 (1H, d, *J* = 2.7 Hz), 8.16 (2H, d, *J* = 9.0 Hz), 8.05 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 7.98 (2H, d, *J* = 3.8 Hz), 7.92 (1H, dd, *J* = 9.0, 2.7 Hz), 7.82 (2H, d, *J* = 9.0 Hz). **<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, DMSO) δ 188.0, 147.8, 137.7, 135.9, 133.7, 132.0, 131.8, 130.9, 127.9, 127.6, 126.9, 126.8.

**(E)-1-Phenyl-3-(furan-2-yl)-2-propen-1-one (36).**<sup>53</sup>

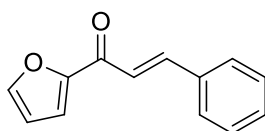
Prepared from furan-2-carbaldehyde (0.08 mL, 1.0 mmol) and acetophenone (0.12 mL, 1.0 mmol). Yield: 169 mg, (85%); white solid.

**Elemental analysis (%)** calcd for C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub> (M= 198.22): C, 78.77; H, 5.09; found: C, 78.73; H, 5.14.

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.88 (1H, d, *J* = 15.7 Hz), 7.65 (3H, q, *J* = 2.8 Hz), 7.50 – 7.35 (4H, m), 7.34 (1H, d, *J* = 3.8 Hz), 6.60 (1H, dd, *J* = 3.8, 2.7 Hz).

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 178.2, 153.8, 146.7, 144.2, 134.8, 130.8, 129.1, 128.7, 121.2, 117.7, 112.7.

The spectroscopic data were consistent with those reported in the literature

**(E)-3-Phenyl-1-(furan-2-yl)-2-propen-1-one (37).**<sup>54</sup>

Prepared from benzaldehyde (0.10 mL, 1.0 mmol) and 2-furyl methyl ketone (0.10 mL, 1.0 mmol). Yield: 119 mg, (60%); white solid.

**Elemental analysis (%)** calcd for C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub> (M= 198.22): C, 78.77; H, 5.09; found: C, 78.74; H, 5.13.

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.03 (2H, dd, *J* = 7, 2 Hz), 7.65 – 7.38 (6H, m), 6.72

<sup>53</sup> A. Cetin, A. Cansiz, M. Digrak, *Heteroatom Chem.* 2003, **14**, 345.

<sup>54</sup> S. N. Arbuzova, T. E. Glotova, M. Yu. Dvorko, I. A. Ushakov, N. K. Gusarova, B. A. Trofimov, *Arkivoc* 2011, **xi**, 183.

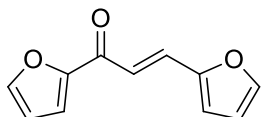


(1H, d,  $J = 3$  Hz), 6.52 (1H, dd,  $J = 3, 2$  Hz).

$^{13}\text{C}$  NMR (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  190.3, 152.2, 145.5, 138.7, 133.3, 131.2, 129.1, 128.9, 119.8, 116.8, 113.2.

The spectroscopic data were consistent with those reported in the literature.

**(*E*)-1,3-Bis(furan-2-yl)-2-propen-1-one (38).**<sup>55</sup>



Prepared from furan-2-carbaldehyde (0.08 mL, 1.0 mmol) and 2-furyl methyl ketone (0.10 mL, 1.0 mmol). Yield: 183 mg, (97%); white solid.

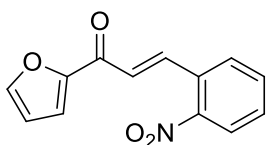
**Elemental analysis** (%) calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{O}_3$  ( $M = 188.18$ ): C, 70.21; H, 4.29; found: C, 70.24; H, 4.32.

$^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.56 (1H, dd,  $J = 2, 1$  Hz), 7.54 (1H, d,  $J = 15$  Hz), 7.44 (1H, d,  $J = 1$  Hz), 7.28 – 7.13 (2H, m), 6.63 (1H, d,  $J = 3$  Hz), 6.49 (1H, dd,  $J = 4, 2$  Hz), 6.42 (1H, dd,  $J = 3, 2$  Hz).

$^{13}\text{C}$  NMR (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  177.9, 153.8, 151.7, 146.7, 145.2, 130.0, 118.9, 117.6, 116.5, 112.8, 112.6.

The spectroscopic data were consistent with those reported in the literature.

**(*E*)-1-(Furan-2-yl)-3-(2-nitrophenyl)-2-propen-1-one (39).**<sup>55</sup>



Prepared from 2-nitrobenzaldehyde (151 mg, 1.0 mmol) and 2-furyl methyl ketone (0.10 mL, 1.0 mmol). Yield: 109 mg, (45%); white solid.

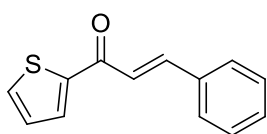
**Elemental analysis** (%) calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{NO}_4$  ( $M = 243.21$ ): C, 64.20; H, 3.73; N, 5.76; found: C, 64.16; H, 3.75; N, 5.72.

$^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.18 (1H, d,  $J = 16$  Hz), 8.00 (1H, dd,  $J = 8, 1$  Hz), 7.72 – 7.57 (3H, m), 7.54 – 7.45 (1H, m), 7.31 (1H, dd,  $J = 4, 1$  Hz), 7.20 (1H, s), 6.55 (1H, dd,  $J = 4, 2$  Hz).

$^{13}\text{C}$  NMR (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  177.5, 153.3, 148.8, 147.1, 139.3, 133.6, 131.3, 130.5, 129.4, 126.4, 125.1, 118.6, 112.9.

The spectroscopic data were consistent with those reported in the literature.

<sup>55</sup> W. Liu, H.-M. Shi, H. Jin, H.-Y. Zhao, G.-P. Zhou, F. Wen, Z.-Y. Yu, T.-P. Hou, *Chem. Biol. Drug Des.* 2009, **73**, 661.

**(E)-3-Phenyl-1-(thiophen-2-yl)-2-propen-1-one (40).**<sup>56</sup>

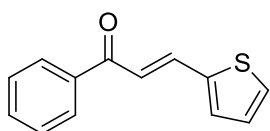
Prepared from benzaldehyde (0.10 mL, 1.0 mmol) and 2-acetylthiophene (0.11 mL, 1.0 mmol). Yield: 116 mg, (54%); white solid.

**Elemental analysis** (%) calcd for C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>OS (M= 214.28): C, 72.87; H, 4.70; S, 14.96; found: C, 72.92; H, 4.68; S, 14.92.

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.87 (1H, dd), 7.85 (1H, d, *J* = 15 Hz), 7.69 (1H, dd, *J* = 5, 1 Hz), 7.67 – 7.61 (2H, m), 7.48 – 7.38 (3H, m), 7.19 (1H, dd, *J* = 5, 4 Hz).

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 182.2, 145.6, 144.3, 134.8, 134.1, 132.0, 130.7, 129.1, 128.6, 128.4, 121.7.

The spectroscopic data were consistent with those reported in the literature.

**(E)-1-Phenyl-3-(thiophen-2-yl)-2-propen-1-one (41).**<sup>57</sup>

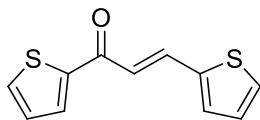
Prepared from 2-thiophenecarboxaldehyde (0.09 mL, 1.0 mmol) and acetophenone (0.12 mL, 1.0 mmol). Yield: 167 mg, (78%); white solid.

**Elemental analysis** (%) calcd for C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>OS (M= 214.28): C, 72.87; H, 4.70; S, 14.96; found: C, 72.90; H, 4.66; S, 15.02.

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.06 – 7.87 (3H, m), 7.53 (2H, dt, *J* = 14, 7 Hz), 7.42 (1H, d, *J* = 5 Hz), 7.33 (1H, d, *J* = 15 Hz), 7.12 – 7.04 (1H, m).

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 190.1, 140.5, 138.2, 137.4, 135.4, 132.9, 132.2, 129.0, 128.7, 128.5, 120.9.

The spectroscopic data were consistent with those reported in the literature.

**(E)-1,3-Bis(thiophen-2-yl)-2-propen-1-one (42).**<sup>58</sup>

Prepared from 2-thiophenecarboxaldehyde (0.09 mL, 1.0 mmol) and 2-acetylthiophene (0.11 mL, 1.0 mmol). Yield: 203 mg, (92%); white solid.

**Elemental analysis** (%) calcd for C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>OS<sub>2</sub> (M= 220.31): C, 59.97; H, 3.66; S, 29.11; found: C, 60.03; H, 3.68; S, 29.07.

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.96 (1H, d, *J* = 15 Hz), 7.84 (1H, dd, *J* = 4, 1 Hz), 7.67 (1H, dd, *J* = 5, 1 Hz), 7.42 (1H, d, *J* = 5 Hz), 7.36 (0H, d, *J* = 4 Hz), 7.21 (1H, d, *J* =

<sup>56</sup> W. S. Emerson, T. M. Patrick, *J. Org. Chem.*, 1949, **14**, 790

<sup>57</sup> K. Shibata, I. Katsuyama, M. Matsui, H. Muramatsu, *J. Heterocycl. Chem.* 1991, **28**, 161

<sup>58</sup> H-H. Ko, L-T. Tsao, K-L. Yu, C-T. Liu, J-P. Wang, C.-N. Lin, *Bioorg. Med. Chem.* 2003, **11**, 105

16 Hz), 7.20 – 7.15 (1H, m), 7.09 (1H, dd,  $J = 5, 4$  Hz).

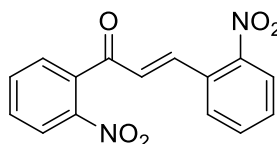
$^{13}\text{C}$  NMR (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  181.7, 180.6, 145.6, 140.2, 136.6, 134.0, 132.3, 131.8, 129.0, 128.5, 128.4, 120.5.

The spectroscopic data were consistent with those reported in the literature.

### 2.5.2. Clay-free procedure for synthesis of chalcones (43–45).

To a stirred solution of the suitable acetophenone (1 mmol) and benzaldehyde derivatives (1 mmol) in ethanol (30 mL), 6 M KOH (4 mL) was added and the reaction mixture was stirred for almost three hours at room temperature, then the product was precipitate by adding ice to the reaction mixture. The products were filtrated and washed carefully with ice water and cool ethanol, and purified by crystallization from ethanol.

#### (*E*)-1,3-bis(2-nitrophenyl)-2-propen-1-one (43).<sup>59</sup>



Prepared from 2-nitrobenzaldehyde (151 mg, 1.0 mmol) and 2-nitroacetophenone (165 mg, 1.0 mmol). Yield: 191 mg, (64 %); pale yellow solid.

**Mp:** 137-138 °C (lit. 135-136°C)<sup>5</sup>.

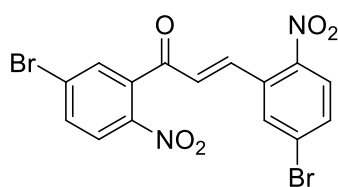
**Elemental analysis** (%) calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_5$  ( $M = 298.25$ ): C, 60.41; H, 3.38; N, 9.39; found: C, 60.30; H, 3.48; N, 9.43.

IR  $\nu_{\text{max}}$  (KBr): 1666, 1524, 1346;

$^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.23 (dd,  $J = 8.2$  and  $1.0$  Hz, 1H), 8.07 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.86 – 7.77 (m, 1H), 7.74 – 7.51 (m, 6H), 6.88 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1H);

$^{13}\text{C}$  NMR (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  193.1, 148.0, 146.7, 142.1, 141.1, 135.6, 135.2, 134.5, 134.1, 133.9, 131.2, 131.1, 130.9, 130.6, 129.5, 129.1, 127.8, 125.3, 124.8, 124.6.

#### (*E*)-1-(4-bromo-2-nitrophenyl)-3-(5-bromo-2-nitrophenyl)-2-propen-1-one. (44).<sup>59</sup>



Prepared from 5-bromo-2-nitrobenzaldehyde (230 mg, 1.0 mmol) and 4'-bromo-2'-nitro-acetophenone (244 mg, 1.0 mmol). Yield: 433 mg, (95 %); yellow solid.

**Elemental analysis** (%) calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_8\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_5$  ( $M = 456.04$ ): C, 39.51; H, 1.77; N, 6.14; found: C, 39.43; H, 1.72; N, 6.25.

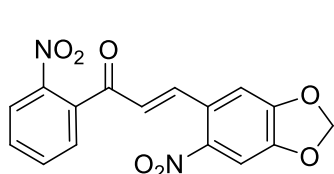
$^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.11 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.98 (1H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.81 (3H, dd,  $J = 8.8$  and  $2.1$  Hz), 7.73 – 7.55 (4H, m), 6.83 (1H, d,  $J = 16.2$  Hz).

<sup>59</sup> W. Wei, W. Qunrong, D. Liqin, Z. Aiqing, W. Duoyuan, *Ultrasonics Sonochemistry*, 2005, **12**, 411.

**$^{13}\text{C}$  NMR** (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 190.7, 146.6, 145.4, 140.9, 136.9, 134.3, 134.0, 132.3, 132.0, 131.4, 130.0, 129.2, 126.8, 126.3.

**(E)-3-(6-nitrobenzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-1-(2-nitrophenyl)-2-propen-1-one (45).**

Prepared from 6-nitro-1,3-benzodioxole-5-carbaldehyde (195 mg, 1.0 mmol) and 2'-nitroacetophenone (165 g, 1.0 mmol). Yield: 301 mg, (88 %); yellow solid.



**Elemental analysis** (%) calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_7$  ( $M=342.26$ ): C, 56.15; H, 2.94; N, 8.18; found: C, 56.23; H, 3.03; N, 8.27.

**$^1\text{H}$  NMR** (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.25 (dd,  $J = 8.2, 1.0$  Hz, 1H), 7.83 (td,  $J = 7.5, 1.2$  Hz, 1H), 7.75 – 7.66 (m, 1H), 7.63 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1H), 7.60 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.81 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1H), 6.21 (s, 2H).

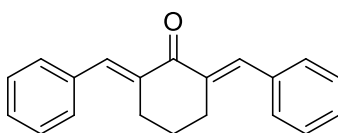
**$^{13}\text{C}$  NMR** (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  193.2, 152.4, 149.6, 146.8, 143.0, 142.5, 135.6, 134.4, 131.0, 130.3, 129.1, 127.2, 124.8, 107.6, 106.0, 103.7.

### 2.5.3. General procedure for clay-promoted double condensations

Chalcone synthesis was performed in a sealed tube under solvent-free conditions. A mixture of the benzaldehyde (2.0 mmol of compounds **46–48**, 1.0 mmol of compound **49**), the suitable starting ketone (1.0 mmol) and the montmorillonite KSF clay (240 mg) was warmed at 150 °C. The reaction mixture was washed with hot ethanol (20 ml), the catalyst was filtered off, the solvent was evaporated and the residue was purified by crystallization (solid products) or by column chromatography (silica gel, ethyl acetate/hexanes, 9/1), (compounds **5** and **15**) to afford pure chalcones. All the yields were calculated from isolated products. The spectral data of isolated compounds are listed below.

**(2E,6E)-2,6-Dibenzylidenecyclohexanone (46).<sup>60</sup>**

Prepared from benzaldehyde (0.20 mL, 2.0 mmol) and cyclohexanone (0.10 mL, 1.0 mmol). Yield: 252 mg (92%); white solid.



**Elemental analysis** (%) calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}$  ( $M=274.36$ ): C, 87.56; H, 6.61; found: C, 87.53; H, 6.58;.

**$^1\text{H}$  NMR** (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.81 (s, 2H), 7.52 – 7.32 (m, 10H), 2.94 (td,  $J = 6.6, 2.0$  Hz, 4H), 1.79 (m,  $J = 6.3$  Hz, 2H).

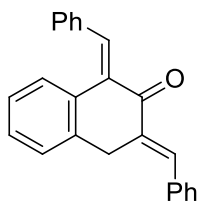
**$^{13}\text{C}$  NMR** (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  190.5, 137.1, 136.3, 136.1, 130.5, 128.7, 128.5, 28.6, 23.2.

<sup>60</sup> L. Wang, J. Sheng, H. Tian, J. Han, Z. Fan, C. Qian, C. *Synthesis* 2004, 3060.

The spectroscopic data were consistent with those reported in the literature.

**(1E,3E)-1,3-Dibenzylidene-3,4-dihydronaphthalen-2(1H)-one (47).**

Prepared from benzaldehyde (0.20 mL, 2.0 mmol) and 3,4-dihydro-2(1H)-naphthalenone (0.20 mL, 1.0 mmol). Yield: 277 mg, (86%); white solid.



**Mp:** 152 - 154°C (lit. 154-156 °C)<sup>61</sup>

**Elemental analysis (%)** calcd for C<sub>24</sub>H<sub>18</sub>O (M= 322.40): C, 89.41; H, 5.63; found: C, 89.38; H, 5.59.

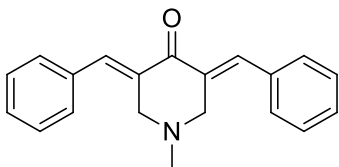
**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>). δ 7.64 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.33 – 7.27 (m, 3H), 7.24 – 7.13 (m, 2H), 7.08 (dd, *J* = 7.2, 3.9 Hz, 4H), 7.02 – 6.93 (m, 2H), 6.87 – 6.76 (m, 1H), 3.91 (d, *J* = 1.7 Hz, 2H).

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 191.7, 137.0, 135.8, 135.7, 135.4, 135.3, 132.0, 131.4, 130.3, 129.7, 129.0, 128.7, 128.6, 128.4, 128.1, 126.5, 32.7.

**(3E,5E)-3,5-Dibenzylidene-1-methylpiperidin-4-one (48).**<sup>62</sup>

Prepared from benzaldehyde (0.20 mL, 2.0 mmol) and *N*-methyl-4-piperidone (0.12 mL, 1.0 mmol). Yield: 214 mg, (74%); white solid.

**Elemental analysis (%)** calcd for C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>NO (M= 289.37): C, 83.01; H, 6.62; N, 4.84; found: C, 82.96; H, 6.67; N, 4.80.



**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.83 (s, 1H), 7.51 – 7.34 (m, 4H), 3.78 (d, *J* = 1.4 Hz, 2H), 2.47 (s, 1H).

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 187.0, 136.7, 135.3, 133.0, 130.5, 129.2, 128.7, 57.1, 45.8.

The spectroscopic data were consistent with those reported in the literature

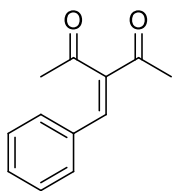
**3-Benzylidenepentane-2,4-dione (49).**<sup>63</sup>

<sup>61</sup> J R. Dimmock, M. P. Padmanilyam, G. A. Zello, J. W. Quail, E. O. Oloo, J. S. Prisciak, H-B. Kraatz, A. Cherkasov, J. S. Lee, T. M. Allen, C. L. Santos, E. K. Manavathu, E. D. Clercq, J. Balzarini, J. P. Stables, *Eur. J. Med. Chem.* 2002, **37**, 813.

<sup>62</sup> H. N. Pati, U. Das, S. Das, B. Bandy, E. D. Clercq, J. Balzarini, M. Kawase, H. Sakagami, J. W. Quail, J. P. Stables, J. R. Dimmock, *Eur. J. Med. Chem.* 2009, **44**, 54.

<sup>63</sup> W.-B. Yi, C. Cai. *Catal. Commun.* 2008, **9**, 1291.

Prepared from benzaldehyde (0.10 mL, 1.0 mmol) and pentane-2,4-dione (0.10 mL, 1.0 mmol). Yield: 173 mg, (92%); Yellow solid.



**Elemental analysis (%)** calcd for  $C_{12}H_{12}O_2$  ( $M = 188.22$ ): C, 76.57; H, 6.43; found: C, 76.62; H, 6.41.

**$^1H$  NMR** (250 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.49 (s, 1H), 7.40 (s, 5H), 2.43 (s, 3H), 2.29 (s, 3H).

**$^{13}C$  NMR** (63 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (63 MHz,  $CDCl_3$ ) 205.8, 196.6, 142.9, 139.9, 133.0, 130.8, 129.8, 129.2, 31.8, 26.7.

The spectroscopic data were consistent with those reported in the literature.



### **3. Síntesis multicomponente y algunas aplicaciones de *m*-terfenilos**

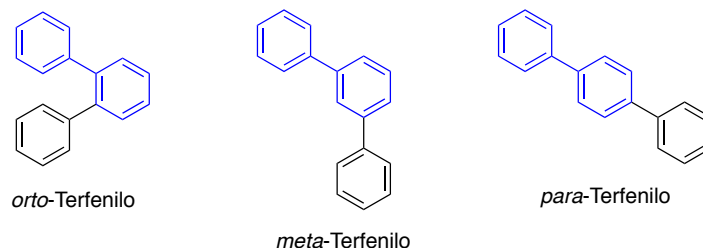




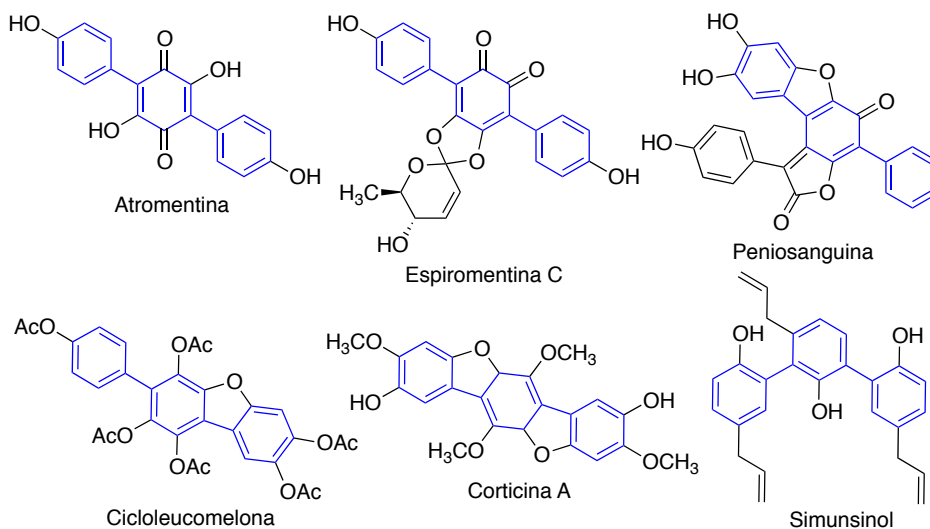
### 3.1. Introducción

#### 3.1.1 Importancia de los derivados de terfenilo

Los terfenilos se definen como hidrocarburos aromáticos cuya estructura contiene tres anillos de benceno unidos covalentemente. También se les conoce como trifenilos o difenilbencenos. Existen tres estructuras básicas de terfenilo, llamadas *orto*-, *meta*- y *para*-terfenilo, nombres que surgen de considerarlas como derivados de una estructura básica de bifenilo a la que se añade como sustituyente un tercer anillo de fenilo.



El núcleo de un gran número de familias de productos naturales, generalmente de origen fúngico, está constituido por estructuras de terfenilo, principalmente de *p*-terfenilo.<sup>1</sup> Se recogen a continuación algunas estructuras representativas (figura 3.1).



**Figura 3.1.** Terfenilos representativos de origen natural.

Los derivados de terfenilo han mostrado ser muy importantes en la química de nuevos materiales,<sup>2</sup> con aplicaciones que incluyen la síntesis de polímeros helicoidales artificiales,<sup>3</sup> así como la elaboración de diodos orgánicos de emisión de luz (OLEDs)

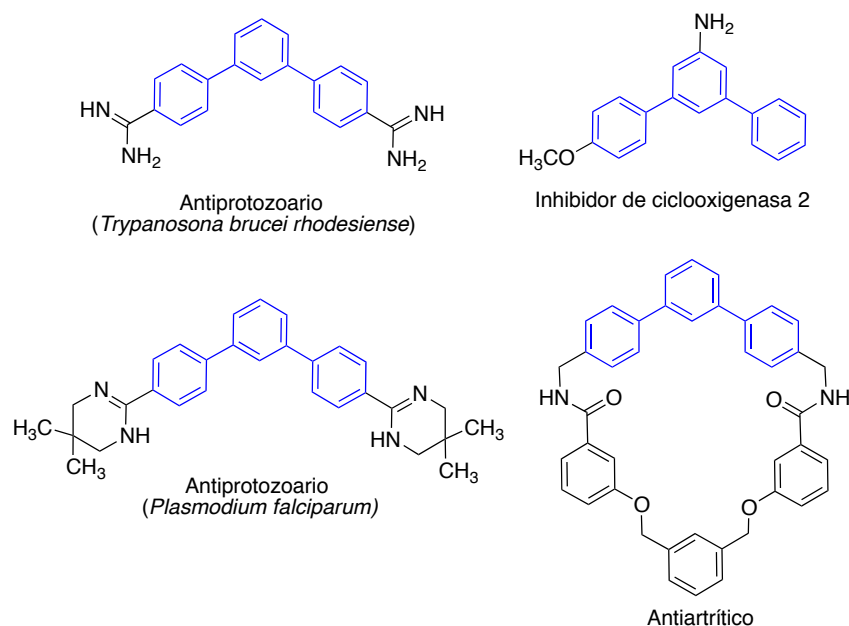
<sup>1</sup> Revisión de los terfenilos de origen natural: Lui, J. K. *Chem. Rev.* 2006, **106**, 2209.

<sup>2</sup> (a) Mullen, K.; Wegner, G. *Electronic Materials: the Oligomer Approach*; Wiley-VCH, Weinheim, 1988. (b) Cook, T. R.; Zheng, Y.-R.; Stang, P. J. *Chem. Rev.* 2013, **113**, 734.

<sup>3</sup> Yashima, E.; Maeda, K.; Furusho, Y. *Acc. Chem. Res.* 2008, **41**, 1166.

artificiales,<sup>4</sup> y sensores de cationes.<sup>5</sup> Además, los derivados de terfenilo son esenciales como intermediarios sintéticos en la preparación de trifenilenos, una familia de compuestos que se comportan como cristales líquidos altamente manipulables mediante modificaciones estructurales y que presentan muchas aplicaciones en el campo de la optoelectrónica.<sup>6</sup> En relación con los objetivos de este capítulo, es interesante resaltar que la mayor parte de estas aplicaciones están basadas en la luminiscencia de los terfenilos.<sup>7</sup>

Por último, mencionaremos que los *m*-terfenilos, aunque escasos en la naturaleza, han demostrado gran interés en el descubrimiento de fármacos.<sup>8</sup> En la figura 3.2 se indican las estructuras de algunos terfenilos bioactivos.



**Figura 3.2.** Algunos *m*-terfenilos con actividad farmacológica

### 3.1.2. Antecedentes sintéticos

Los principales métodos para la síntesis de terfenilos<sup>9</sup> se pueden englobar en una de las siguientes categorías:

<sup>4</sup> (a) Kim, D.; Coropceanu, V.; Brédas, J.-L. *J. Am. Chem. Soc.* 2011, **133**, 17895. (b) Sasabe, H.; Seino, Y.; Kimura, M.; Kido, J. *Chem. Mater.* **2012**, *24*, 1404.

<sup>5</sup> Bhalla, V.; Tejpal, R.; Kumar, M.; Sethi, A. *Inorg. Chem.* 2009, **48**, 11677.

<sup>6</sup> (a) Grimsdale, A. C.; Müllen, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2005, **44**, 5592. (b) Kissel, P.; Breitler, S.; Reinmuller, V.; Lanz, P.; Federer, L.; Schluter, A. D.; Sakamoto, J. *Eur. J. Org. Chem.* 2009, **18**, 2953.

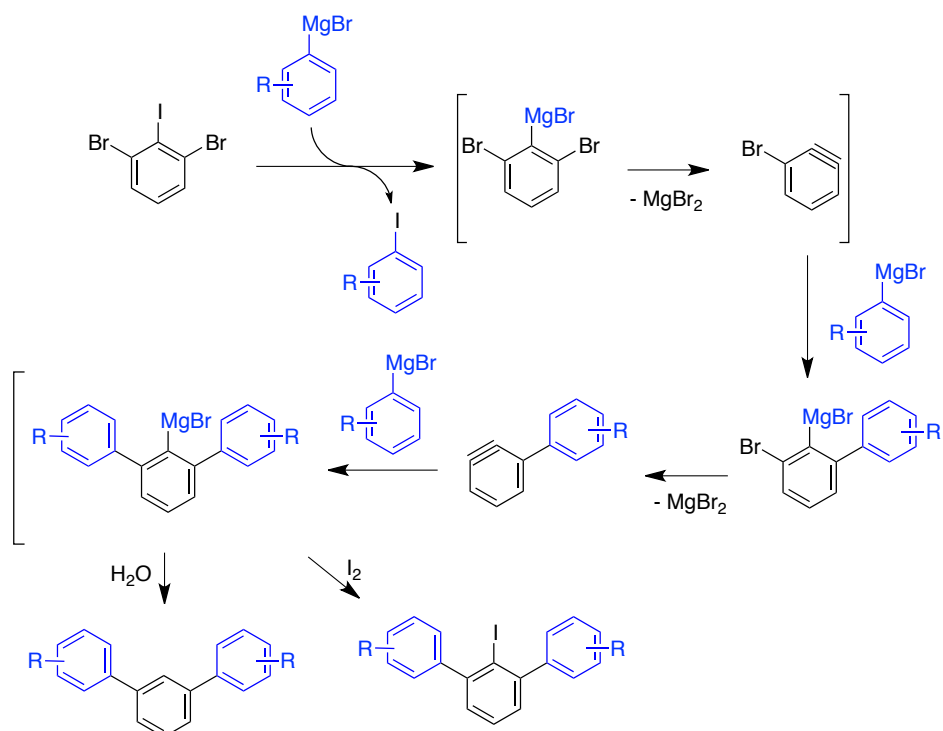
<sup>7</sup> Biradar, D. S.; Thipperudrappa, J.; Hanagodimath, S. M. *Spectroscopy Lett.* 2007, **40**, 559.

<sup>8</sup> (a) Patrick, D. A.; Ismail, M. A.; Arafat, R. K.; Wenzler, T.; Zhu, X.; Pandharkar, T.; Jones, S. K.; Werbovetz, K. A.; Brun, R.; Boykin, D. W.; Tidwell, R. R. *J. Med. Chem.* 2013, **56**, 5473. (b) Bauer, J. D.; Foster, M. S.; Hugdahl, J. D.; Burns, K. L.; May, S. W.; Pollock, S. H.; Cutler, H. G.; Cutler, S. J. *Med Chem Res*, 2007, **16**, 119. (c) Rajakumar, P.; Padmanabhan, R.; Rajesh, N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2012, **22**, 3770.

<sup>9</sup> Revisión de la síntesis de terfenilos: Adrio, L. A.; Antelo-Míguez, J. M.; Hii, K. K. *Org. Prep. Proc. Int.* 2009, **41**, 331.

## a) Reacciones de acoplamiento arilo-arilo

Muchos de los terfenilos conocidos se han obtenido de un método desarrollado por Hart que supone la reacción de un 1,2,3-trihalobenceno con tres equivalentes de un arilmagnesiano, a través de intermedios de tipo arino.<sup>10</sup> Al concluir la reacción, el medio de reacción contiene un magnesiano derivado de *m*-terfenilo que puede tratarse con agua para dar lugar al correspondiente derivado sustituido por hidrógeno, o bien por un electrófilo, como por ejemplo una molécula de yodo (esquema 3.1).

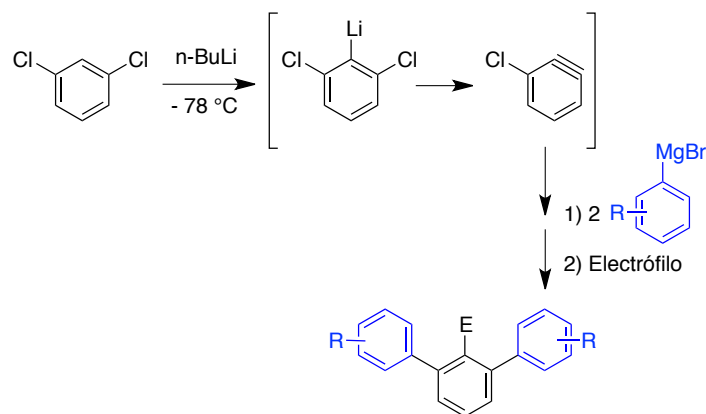


Esquema 3.1

Una variante de esta síntesis, también desarrollada por Hart, implica como paso inicial la litiación asistida de la posición 2 de un derivado de 1,3-diclorobenceno (esquema 3.2). Esta reacción tiene la ventaja de partir de un material más asequible que el método original, pero presenta la desventaja de ser potencialmente explosiva por encima de -78 °C.<sup>11</sup>

<sup>10</sup> (a) Du, C.-J. F.; Hart, H.; Ng, K.-K. D. *J. Org. Chem.* 1986, **51**, 3162. (b) Rashidzadeh, B.; Jafarpour, F.; Saednya, A. *Arkivoc* **2008** (xvii), 167.

<sup>11</sup> (a) Saednya, A.; Hart, H. *Synthesis* 1996, 1455. (b) Gupta, H. K.; Reginato, N.; Ogini, F. O.; Brydges, S.; McGlinchey, M. J. *Can. J. Chem.* 2002, **80**, 1546. (c) Hino, S.; Olmstead, M. M.; Fettingner, J. C.; Power, P. P. *J. Organomet. Chem.* 2005, **690**, 1638 (d) Wright, R. J.; Steiner, J.; Beaini, S.; Power, P. P. *Inorg. Chim. Acta* 2006, **359**, 1939.

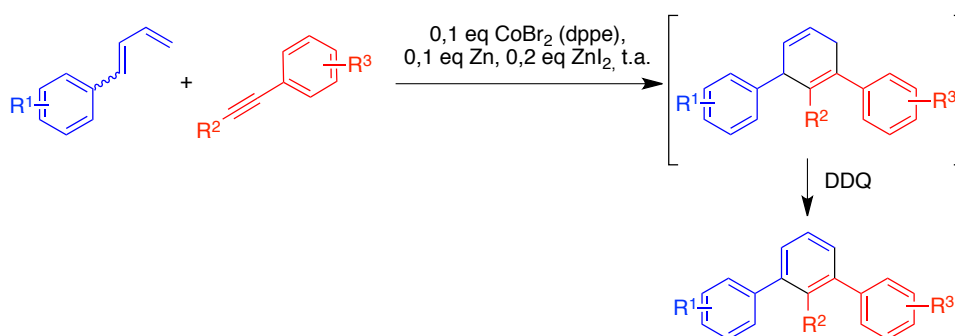


Esquema 3.2

Otros procesos de acoplamiento cruzado que han sido aplicados a la síntesis de terfenilos son las conocidas reacciones de Suzuki-Miyaura, Curriu-Kumada, Stille, Negishi e Hiyama.<sup>9</sup> Estos métodos tienen la ventaja de permitir la construcción por pasos de terfenilos no simétricos.

*b) Métodos en los que se crea un anillo aromático*

Se ha descrito la preparación de *m*-terfenilos mediante la construcción de su anillo central por medio de reacciones de cicloadición [4+2]. Un ejemplo de aplicación de esta estrategia implica reacciones de Diels-Alder catalizadas por cobalto entre 1-aryl-1,3-butadienos y alquinos terminales o internos, seguida de la deshidrogenación con DDQ de los derivados de ciclohexadieno resultantes (esquema 3.3).<sup>12</sup>

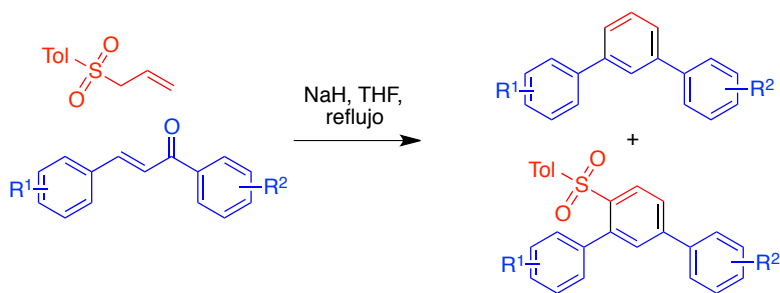


Esquema 3.3

En una aproximación alternativa, el anillo central del sistema de *m*-terfenilo puede crearse a través de un proceso de tipo adición de Michael-ciclocondensación en medio básico entre chalconas y sulfonas vinílicas, aunque esta estrategia tiene el inconveniente de que se obtienen dos productos de reacción (esquema 3.4).<sup>13</sup>

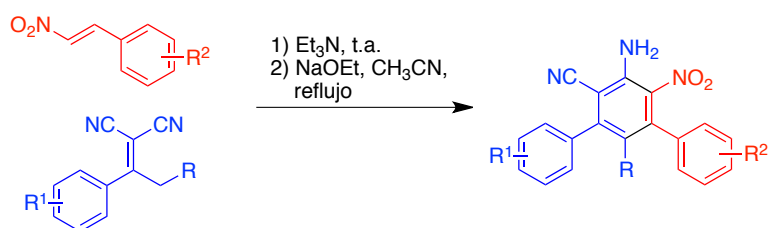
<sup>12</sup> Hilt, G.; Danz, M. *Synthesis* 2008, 2257.

<sup>13</sup> Chang, M.-Y.; Chan, C.-K.; Lin, S.-Y.; Wu, M.-H. *Tetrahedron* 2013, **69**, 9616.



Esquema 3.4

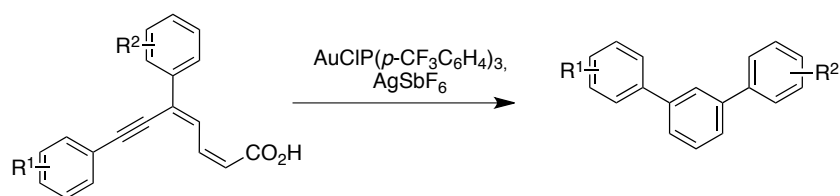
Análogamente, se ha descrito la preparación de *m*-terfenilos por reacción entre aductos de Knoevenagel del malononitrilo y nitroolefinas, a través de una adición de Michael inicial seguida de ciclación (esquema 3.5).<sup>14</sup>



Esquema 3.5

### c) Cicloaromatización de polieninos conjugados

Aunque no es un método general y se han descrito solamente cuatro ejemplos de su aplicación a la síntesis de terfenilos, en general con rendimientos sólo moderados, resulta interesante un procedimiento basado en la reacción de 2,7-cicloaromatización catalizada por oro y plata de dieninos portadores de una función ácido carboxílico, que se pierde por descarboxilación durante el proceso (esquema 3.6).<sup>15</sup>



Esquema 3.6

### 3.1.3 Reacciones multicomponente en la síntesis de terfenilos

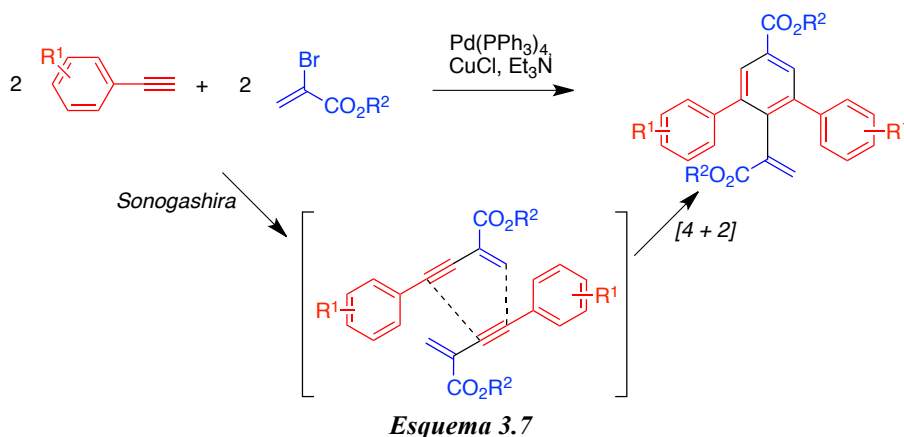
Por guardar especial relación con nuestros objetivos, comentaremos estas aproximaciones por separado. Un primer método de este tipo, resumido en el esquema 3.7, se basa en una reacción pseudo-multicomponente entre alquinos terminales y 2-

<sup>14</sup> Xue, D.; Li, J.; Zhang, Z.-T.; Deng, J.-G. *J. Org. Chem.* 2007, **72**, 5443.

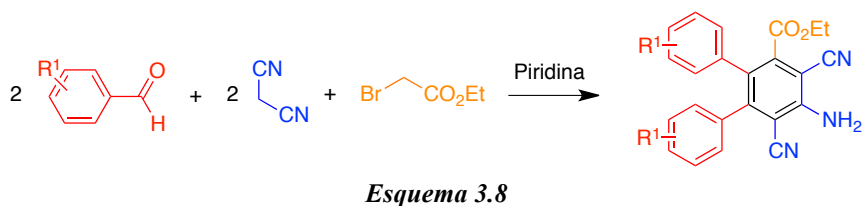
<sup>15</sup> (a) García-García, P.; Fernández-Rodríguez, M. A.; Aguilar, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2009, **48**, 5534.

(b) García-García, P.; Martínez, A.; Sanjuán, A. M.; Fernández-Rodríguez, M. A.; Aguilar, E. *Org. Lett.* 2011, **13**, 4970.

bromoacrilatos e implica un proceso dominó que comprende una reacción de Sonogashira y una reacción posterior de anulación a través de una cicloadición [4 + 2].<sup>16</sup>



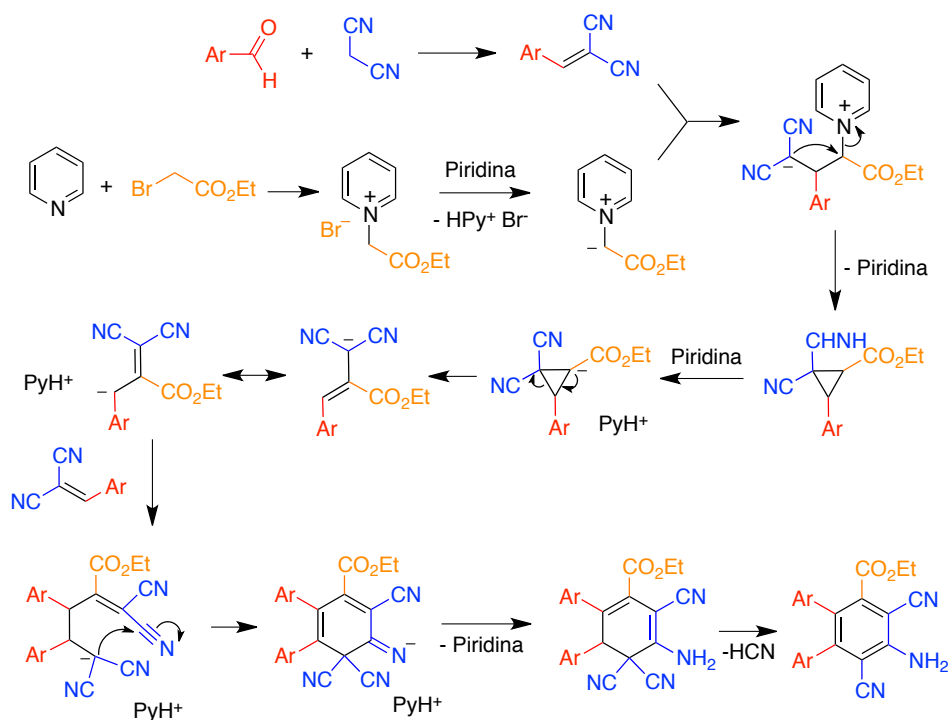
La reacción entre aldehídos aromáticos (dos equivalentes), malononitrilo (dos equivalentes) y bromoacetato de etilo en piridina proporciona derivados de *o*-terfenilo, en un proceso pseudo-pentacomponente que se resume en el esquema 3.8.<sup>17</sup>



El mecanismo propuesto para esta reacción se inicia con la reacción de Knoevenagel entre una molécula de aldehído y una de malononitrilo, seguida de una reacción de ciclopropanación debida a la intervención de un iluro de piridinio generado a partir del bromoacetato de etilo y una molécula de piridina. La apertura en medio básico del anillo de ciclopropano proporciona un carbanión, cuya adición de Michael a una segunda molécula del producto de Knoevenagel seguida de adición intramolecular a uno de los grupos nitrilo conduce a un derivado de ciclohexadieno, que finalmente se aromatiza por pérdida de una molécula de ácido cianhídrico (esquema 3.9).

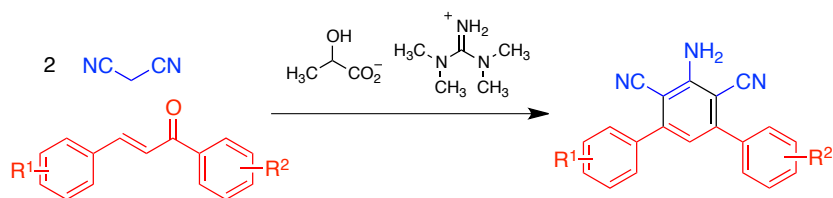
<sup>16</sup> Xi, C.; Chen, C.; Lin, J.; Hong, X. *Org. Lett.* 2005, 7, 347.

<sup>17</sup> Yan, C. G.; Song, X. K.; Wang, Q. F.; Sun, J.; Siemeling, U.; Bruhn, C. *Chem. Commun.* 2008, 1440.



Esquema 3.9

Un proceso multicomponente relacionado, que se lleva a cabo empleando como medio de reacción un líquido iónico (lactato de tetrametilguanidinio), proporciona *m*-terfenilos a partir de malononitrilo y chalconas (esquema 3.10).<sup>18</sup>



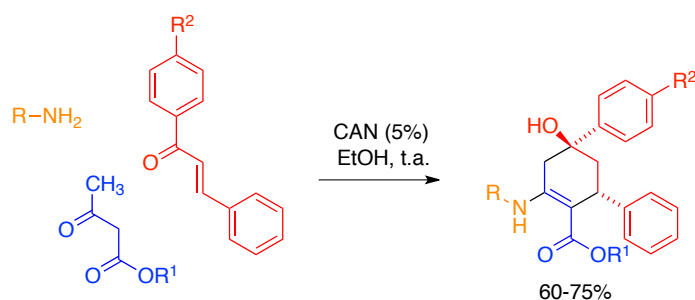
Esquema 3.10

Todos los métodos de síntesis descritos hasta el momento proporcionan terfenilos aromáticos. Describiremos a continuación dos reacciones que conducen a tetrahidro derivados de dicho esqueleto y que guardan mayor relación con uno de nuestros objetivos. Como se ha mencionado en el apartado de objetivos del capítulo 1, nuestro grupo describió en 2008 una reacción multicomponente entre chalconas, compuestos  $\beta$ -dicarbonílicos y aminas primarias, que proporciona sistemas de tetrahidro-*m*-terfenilo altamente funcionalizados. Esta reacción implica la creación del anillo central del sistema de *m*-terfenilo por generación de dos enlaces C-C, y un enlace C-N exocíclico adicional (esquema 3.11).<sup>19</sup>

<sup>18</sup> Xin, X.; Wang, Y.; Xu, W.; Lin, Y.; Duan, H.; Dong, D. *Green Chem.* 2010, **12**, 893.

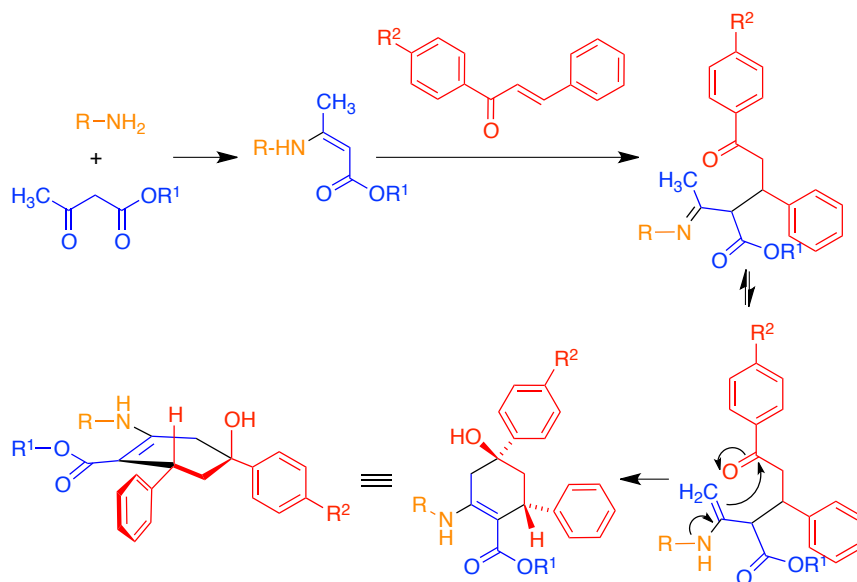
<sup>19</sup> Sridharan, V.; Menéndez, J. C. *Org. Lett.* 2008, **10**, 4303.





Esquema 3.11

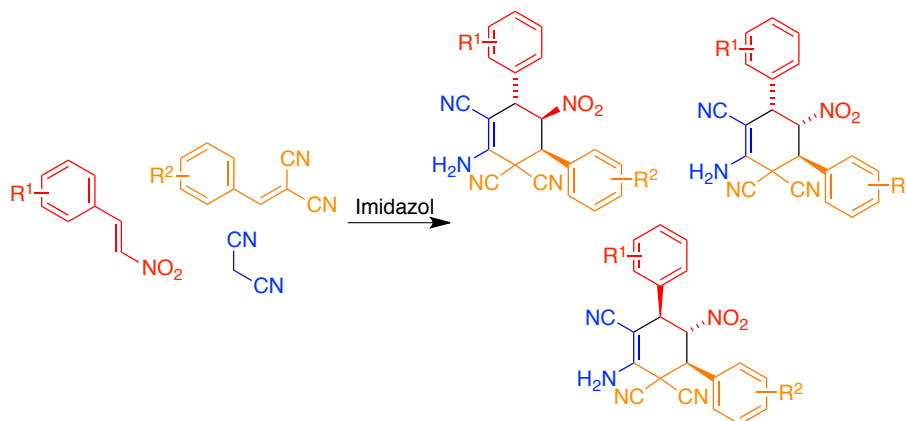
El mecanismo propuesto para esta transformación se resume en el esquema 3.12. Se inicia con la formación de una  $\beta$ -enamínona por reacción entre la amina y el compuesto  $\beta$ -dicarbonílico. Su adición de Michael a la chalcona conduce a un nuevo intermedio de tipo imina, que se tautomeriza a la correspondiente enamina y finalmente se cicla para dar el producto observado, que presenta los dos sustituyentes arilo en disposición pseudoecuatorial y por tanto el hidroxilo pseudoaxial.



Esquema 3.12

Casi simultáneamente a nuestra comunicación, el grupo de Shi describió otro procedimiento multicomponente que proporciona derivados de tetrahydro-*m*-terfenilo a partir de malononitrilo y derivados de 2-aril-1-nitroetileno y arilmetilenmalononitrilo, aunque resultan mezclas de tres diastereoisómeros (esquema 3.13).<sup>20</sup>

<sup>20</sup> Guan, X.-Y.; Shi, M. *Org. Biomol. Chem.* 2008, **6**, 3616.

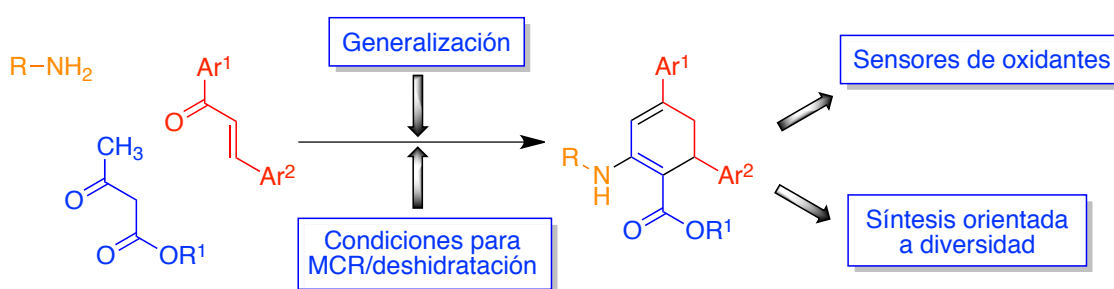


Esquema 3.13

### 3.2. Objetivos

A la vista de los antecedentes anteriores, nos propusimos como objetivo para este capítulo los siguientes (esquema 3.14):

- La generalización de nuestra reacción previamente mencionada para incluir una mayor variedad de sustituyentes aromáticos.
- Su adaptación a la síntesis directa de derivados de dihidro-*m*-terfenilo, en un proceso dominó que incluya la reacción multicomponente ya conocida y una etapa final de deshidratación. La obtención de derivados de dihidro-*m*-terfenilo tiene las siguientes finalidades:
  - Su utilización directa como sondas fluorogénicas para la detección y cuantificación de especies oxidantes.
  - Su empleo como materiales de partida en síntesis orientada a la diversidad. Este aspecto se desarrollará en capítulos posteriores.



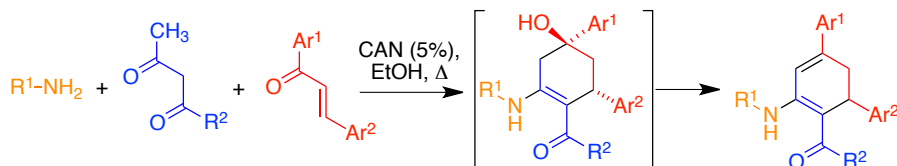
Esquema 3.14

### 3.3. Resultados y discusión

#### 3.3.1. Síntesis de dihidro-*m*-terfenilos a través de una reacción multicomponente

Tras un breve estudio de optimización, llegamos a la conclusión de que la forma más sencilla de lograr la deshidratación *in situ* de los derivados de tetrahidroterfenilo resultantes de la reacción multicomponente entre chalconas, aminas primarias y compuestos  $\beta$ -dicarbonílicos consiste simplemente en llevar a cabo la reacción a reflujo

en etanol. Alternativamente, se puede lograr un resultado parecido utilizando un reactor de microondas focalizadas, con rendimientos algo inferiores pero con tiempos de reacción mucho más cortos (esquema 3.15).

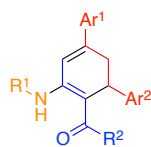


Esquema 3.15

Los resultados obtenidos en la reacción con alquilaminas se resumen en la tabla 3.1, que demuestra la posibilidad de obtener terfenilos que contienen en su anillo aromático central un fragmento de  $\beta$ -aminoéster cíclico, con la posibilidad de variaciones tanto en el grupo alquilamino (entradas 1-31 para *n*-butilo, 32-33 para bencilo y 34 para fenetilo) como en el grupo éster (entradas 1-29, 32 y 34 para etilo, 30 y 33 para *terc*-butilo), incluyendo también la posibilidad de obtener tioésteres (entrada 31). Como se ha mencionado en el capítulo 1, esta característica resulta de interés a la vista de la gran importancia farmacológica potencial de los  $\beta$ -aminoésteres y de los  $\beta$ -aminoácidos obtenidos a través de su hidrólisis, y a la escasez de los métodos sintéticos que permiten el acceso a  $\beta$ -aminoácidos cíclicos.<sup>21</sup> Por otra parte, en lo que se refiere al esqueleto de terfenilo en sí, hemos demostrado la posibilidad de obtener derivados portadores de grupos fenilo, o bien de fenilos con grupos donadores o aceptores, tanto en el anillo Ar<sup>1</sup> (fenilo: entradas 1, 3, 6, 8, 10, 14, 16, 20, 25 y 28-34; fenilos con grupos donadores: entradas 2, 4 y 11; fenilos con grupos aceptores: entradas 5, 7, 9, 12, 13, 15, 18, 19, 21 y 22) como en Ar<sup>2</sup> (fenilo: entradas 1, 4, 7, 11, 13, 19, 24, 27 y 30-34; fenilos con grupos donadores: entradas 2, 3 y 10; fenilos con grupos aceptores: entradas 5, 6, 8, 9, 12, 14-18 y 20-22). La reacción no resultó muy sensible a impedimentos estéricos en ninguno de los dos anillos aromáticos, como demuestra la obtención de compuestos con sustituyentes voluminosos en la posición *o*- de ambos anillos (entradas 18, 19 y 22 para Ar<sup>1</sup> y 15-17 y 20-22 para Ar<sup>2</sup>). Por otra parte, fue posible la introducción de diversos sustituyentes de tipo heteroarilo en Ar<sup>1</sup> (entradas 23, 24, 26 y 27), Ar<sup>2</sup> (entradas 23, 25, 26 y 28) o ambos (entradas 23 y 26), y también llevamos a cabo una reacción con una chalcona vinílica como sustrato, que condujo al estilil derivado **78** (entrada 29).

En una segunda fase, investigamos la introducción de variaciones estructurales adicionales en el sustituyente correspondiente a la amina de partida. Para ello, estudiamos el empleo de aminas aromáticas, con los resultados resumidos en la tabla 3.2. Se observa la posibilidad de obtener *N*-fenil derivados (R<sup>1</sup> = H, entradas 1, 3, 12-17 y 24-26), así como compuestos con un grupo aceptor (entradas 2, 7, 9-11 y 20) o donador (entradas 4-6, 8, 18, 19 y 21-23) en el anillo aromático del nitrógeno. Como en

<sup>21</sup> Juaristi, E.; Soloshonok, V. A. (Eds.), *Enantioselective synthesis of beta-amino acids*, segunda edición. Wiley-VCH, 2005.

Tabla 3.1. Resultados obtenidos en la síntesis de alquilamino-*m*-terfenilos<sup>a</sup>

Entrada	Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Ar <sup>1</sup>	Ar <sup>2</sup>	Método A <sup>b</sup>		Método B <sup>c</sup>	
						Rto., %	t, h	Rto., %	t, h
1	<b>50</b>	<i>n</i> -Bu	OEt	Ph	Ph	88	8	75	2,5
2	<b>51</b>	<i>n</i> -Bu	OEt	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	--	--	72	2,5
3	<b>52</b>	<i>n</i> -Bu	OEt	Ph	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	81	15	68	2,5
4	<b>53</b>	<i>n</i> -Bu	OEt	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	--	--	73	2,5
5	<b>54</b>	<i>n</i> -Bu	OEt	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	--	--	75	2,5
6	<b>55</b>	<i>n</i> -Bu	OEt	Ph	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	--	--	67	2,5
7	<b>56</b>	<i>n</i> -Bu	OEt	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	85	10	70	2,5
8	<b>57</b>	<i>n</i> -Bu	OEt	Ph	4-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	--	--	72	2,5
9	<b>58</b>	<i>n</i> -Bu	OEt	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	--	--	78	2,5
10	<b>59</b>	<i>n</i> -Bu	OEt	Ph	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	83 <sup>d</sup>	15	67	2,5
11	<b>60</b>	<i>n</i> -Bu	OEt	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	--	--	65	2,5
12	<b>61</b>	<i>n</i> -Bu	OEt	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	--	--	84	2,5
13	<b>62</b>	<i>n</i> -Bu	OEt	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	--	--	84	2,5
14	<b>63</b>	<i>n</i> -Bu	OEt	Ph	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	--	--	80	2,5
15	<b>64</b>	<i>n</i> -Bu	OEt	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>		--	--	66	2,5
16	<b>65</b>	<i>n</i> -Bu	OEt	Ph		--	--	65	2,5
17	<b>66</b>	<i>n</i> -Bu	OEt	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	--	--	67	2,5
18	<b>67</b>	<i>n</i> -Bu	OEt	2-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	--	--	85	2,5
19	<b>68</b>	<i>n</i> -Bu	OEt	2-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	--	--	83	2,5
20	<b>69</b>	<i>n</i> -Bu	OEt	Ph	2-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	--	--	74	2,5
21	<b>70</b>	<i>n</i> -Bu	OEt	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	--	--	79	2,5
22	<b>71</b>	<i>n</i> -Bu	OEt	2-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	--	--	62	2,5
23	<b>72</b>	<i>n</i> -Bu	OEt			--	--	68	2,5
24	<b>73</b>	<i>n</i> -Bu	OEt		Ph	--	--	70	2,5
25	<b>74</b>	<i>n</i> -Bu	OEt	Ph		--	--	67	2,5
26	<b>75</b>	<i>n</i> -Bu	OEt			--	--	70	2,5
27	<b>76</b>	<i>n</i> -Bu	OEt		Ph	--	--	73	2,5
28	<b>77</b>	<i>n</i> -Bu	OEt	Ph		--	--	68	2,5
29	<b>78</b>	<i>n</i> -Bu	OEt	Ph-CH=CH	Ph	70	6	--	--
30	<b>79</b>	<i>n</i> -Bu	<i>O</i> <i>t</i> -Bu	Ph	Ph	85	8	--	--
31	<b>80</b>	<i>n</i> -Bu	<i>S</i> - <i>t</i> -Bu	Ph	Ph	75	8	--	--
32	<b>81</b>	PhCH <sub>2</sub>	OEt	Ph	Ph	78	8	--	--
33	<b>82</b>	PhCH <sub>2</sub>	<i>O</i> <i>t</i> -Bu	Ph	Ph	80	8	--	--
34	<b>83</b>	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	OEt	Ph	Ph	79	8	--	--

<sup>a</sup>Rendimiento de producto aislado. <sup>b</sup>Calentamiento a reflujo en etanol. <sup>c</sup>Irradiación con microondas focalizadas. <sup>d</sup>En presencia de un 15% de CAN (las condiciones estándar dieron un 60% de rendimiento).

el caso de las reacciones con alquilaminas, fue posible preparar compuestos en los que los grupos  $\text{Ar}^1$  y  $\text{Ar}^2$  fueran heteroarilos (entradas 13, 14, 22 y 23). Todas estas reacciones fueron más lentas que las de las alquilaminas y se llevaron a cabo en todos los casos por calentamiento a reflujo, por considerarse poco práctico el método de irradiación con microondas a tiempos prolongados.

La reacción promovida por microondas se llevó a cabo normalmente a 140 °C durante 2,5 h, salvo en los casos en los que  $\text{Ar}^1$  o  $\text{Ar}^2$  llevan un grupo *o*-nitro, en los cuales fue suficiente un calentamiento a 100 °C durante el mismo tiempo (entradas 15-22). En

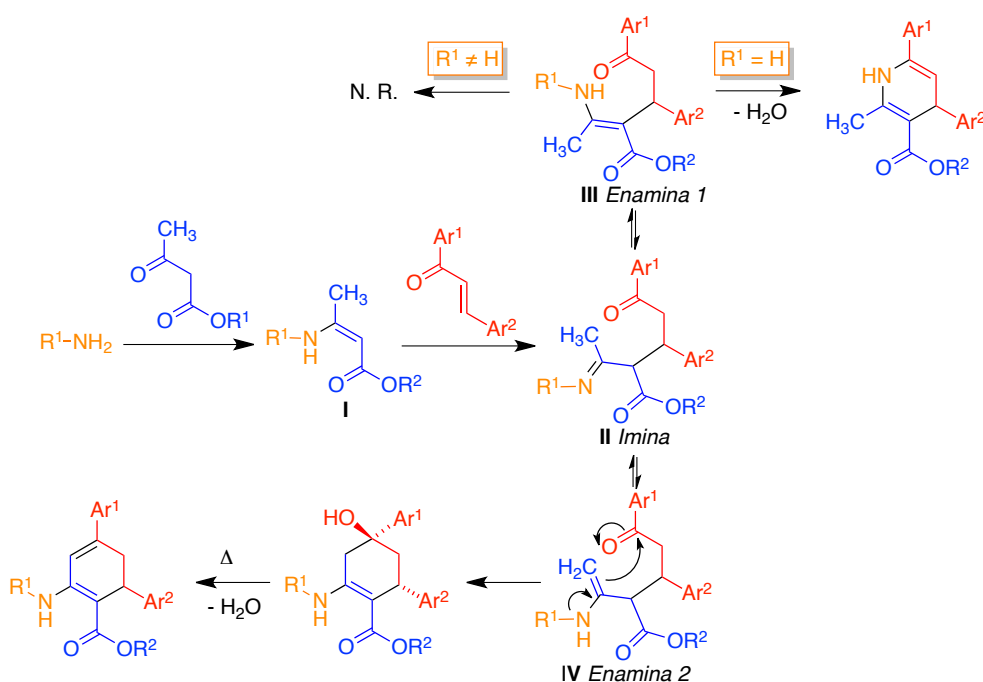
**Tabla 3.2.** Resultados obtenidos en la síntesis de *N*-arilamino *m*-terfenilos<sup>a</sup>

Entrada	Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Ar <sup>1</sup>	Ar <sup>2</sup>	Método A <sup>b</sup>	
						Rto., %	t, h
1	<b>84</b>	H	Et	Ph	Ph	83	72
2	<b>85</b>	4-Cl	Et	Ph	Ph	75	72
3	<b>86</b>	H	Et	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	80	72
4	<b>87</b>	4-Me	Et	Ph	Ph	72	72
5	<b>88</b>	4-MeO	Et	Ph	Ph	76	72
6	<b>89</b>	3,5-Me <sub>2</sub>	Et	Ph	Ph	90	72
7	<b>90</b>	3,5-Cl <sub>2</sub>	Et	Ph	Ph	54	72
8	<b>91</b>	4-Me <sub>2</sub> N	Et	Ph	Ph	90	72
9	<b>92</b>	4-Br	Et	Ph	Ph	72	72
10	<b>93</b>	4-F	Et	Ph	Ph	77	72
11	<b>94</b>	3-Cl	Et	Ph	Ph	58	72
12	<b>95</b>	H	Me	Ph	Ph	72	72
13	<b>96</b>	H	Et		Ph	85	72
14	<b>97</b>	H	Et			81	72
15	<b>98</b>	H	Et	Ph	4-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	82	72
16	<b>99</b>	H	Et	Ph	2-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	83	14
17	<b>100</b>	H	Et	4-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	82	72
18	<b>101</b>	4-MeO	Et	Ph	2-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	84	14
19	<b>102</b>	4-Me <sub>2</sub> N	Et	Ph	2-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	87	14
20	<b>103</b>	4-F	Et	Ph	2-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	79	14
21	<b>104</b>	4-MeO	Et	Ph		86	14
22	<b>105</b>	4-MeO	Et		2-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	82	14
23	<b>106</b>	4-MeO	Et		2-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	86	14
24	<b>107</b>	H	Et	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	72	14
25	<b>108</b>	H	Et	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	79	14
26	<b>109</b>	H	Et	2-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	67	14

<sup>a</sup>Rendimiento de producto aislado. <sup>b</sup>Calentamiento a reflujo en etanol, en todos los casos

estos casos, el empleo de las condiciones estándar dio lugar a un producto secundario derivado de piridina, cuya estructura se comentará en el apartado 5.4.1. Es probable que la mayor reactividad de las *o*-nitrofenil chalconas se deba a una mayor deficiencia electrónica del sistema de enona como consecuencia de la coordinación del grupo nitro con el catalizador.

La preparación directa de derivados no sustituidos en el nitrógeno amínico no fue posible debido a que la reacción entre chalconas, compuestos  $\beta$ -dicarbonílicos y amoníaco proporciona derivados de 1,4-dihidropiridina, lo que ha sido explotado por otros miembros de nuestro grupo para la obtención de una serie de 4,6-diarildihidropiridinas neuroprotectoras.<sup>22</sup> Esta diferencia de comportamiento se puede explicar por el mecanismo resumido en el esquema 3.16. La reacción inicial entre la amina primaria y el compuesto dicarbonílico conduce a una  $\beta$ -enaminona **I**, que por adición de Michael a la chalcona proporciona la imina **II**. Este intermediario puede originar, por tautomería, dos enaminas diferentes **III** y **IV**. La primera de ellas puede ciclarse para dar 4,6-diaril-1,4-dihidropiridinas únicamente en el caso  $R^1 = H$ , ya que en las demás enaminonas este tipo de ciclación está impedida estéricamente. Por tanto, en estos casos la única reacción posible es la ciclación de **IV**, que conduce a los derivados de terfenilo (esquema 3.16).

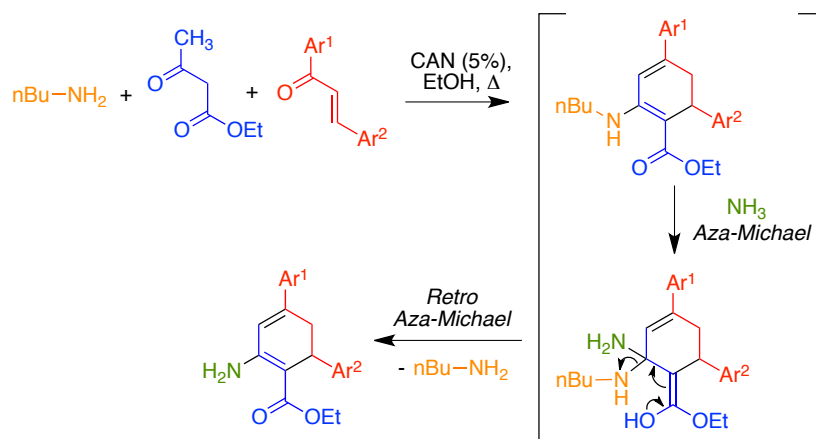


Esquema 3.16

Por esta razón, pusimos a punto una estrategia alternativa, que consistió en llevar a cabo la reacción habitual con butilamina y tratar *in situ* el producto inicialmente obtenido con una sal amónica. Presumiblemente tiene lugar un proceso de tipo aza-

<sup>22</sup> (a) Tenti, G.; León, R.; Egea, J.; Villarroja, M.; Fernández, J. C.; Padín, J. F.; Sridharan, V.; Ramos, M. T.; Menéndez, J. C. *Med. Chem. Commun.* **2013**, 4, 590. (b) Tenti, G.; Parada, E.; León, R.; Egea, J.; Martínez-Revelles, S.; Briones, A. M.; Sridharan, V.; López, M. G.; Ramos, M. T.; Menéndez, J. C. *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 4313.

Michael/retro aza-Michael que supone el intercambio entre los grupos butilamino y amino (esquema 3.17).



Esquema 3.17

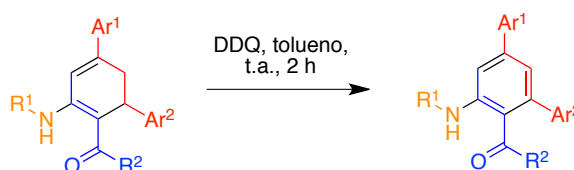
Aplicamos este método a la obtención de una serie de amino derivados del sistema de dihidro-*m*-terfenilo, con los resultados resumidos en la tabla 3.3. Una vez más, queda patente la posibilidad de preparar compuestos con anillos aromáticos portadores de grupos donadores o aceptores electrónicos, tanto en Ar<sup>1</sup> como en Ar<sup>2</sup>, y también grupos heteroarilo, siempre con rendimientos entre buenos y excelentes.

Tabla 3.3. Resultados obtenidos en la síntesis de amino-*m*-terfenilos no sustituidos en el nitrógeno

	Entrada	Comp.	Ar <sup>1</sup>	Ar <sup>2</sup>	Rto., %
	1	<b>110</b>	Ph	Ph	96
	2	<b>111</b>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	92
	3	<b>112</b>	Ph	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	93
	4	<b>113</b>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	87
	5	<b>114</b>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	90
	6	<b>115</b>	Ph	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	70
	7	<b>116</b>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	82
	8	<b>117</b>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	87
	9	<b>118</b>	Ph	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	78
	10	<b>119</b>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	73
	11	<b>120</b>	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	90
	12	<b>121</b>			78
	13	<b>122</b>		Ph	76
	14	<b>123</b>	Ph		79
	15	<b>124</b>	Ph	2-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	77
	16	<b>125</b>	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	92
	17	<b>126</b>		Ph	74
	18	<b>127</b>			77
	19	<b>128</b>	Ph		78

### 3.3.2. Aromatización de los derivados de dihidro-*m*-terfenilo

Una vez disponible una amplia quimioteca de derivados de dihidro-*m*-terfenilo, fue necesario estudiar su aromatización en el anillo central, con el doble objetivo de utilizarlos como referencia en nuestros estudios relacionados con el desarrollo de sondas fluorescentes para especies oxidantes y, además, de disponer de materiales de partida para estudios sintéticos posteriores. Después de estudiar varias alternativas, optamos por el procedimiento clásico de deshidrogenación con DDQ en tolueno a temperatura ambiente, que proporcionó rendimientos excelentes en todos los casos (esquema 3.17 y tabla 3.4).






Esquema 3.18

**Tabla 3.4.** Resultados obtenidos en la deshidrogenación de dihidro *m*-terfenilos con DDQ

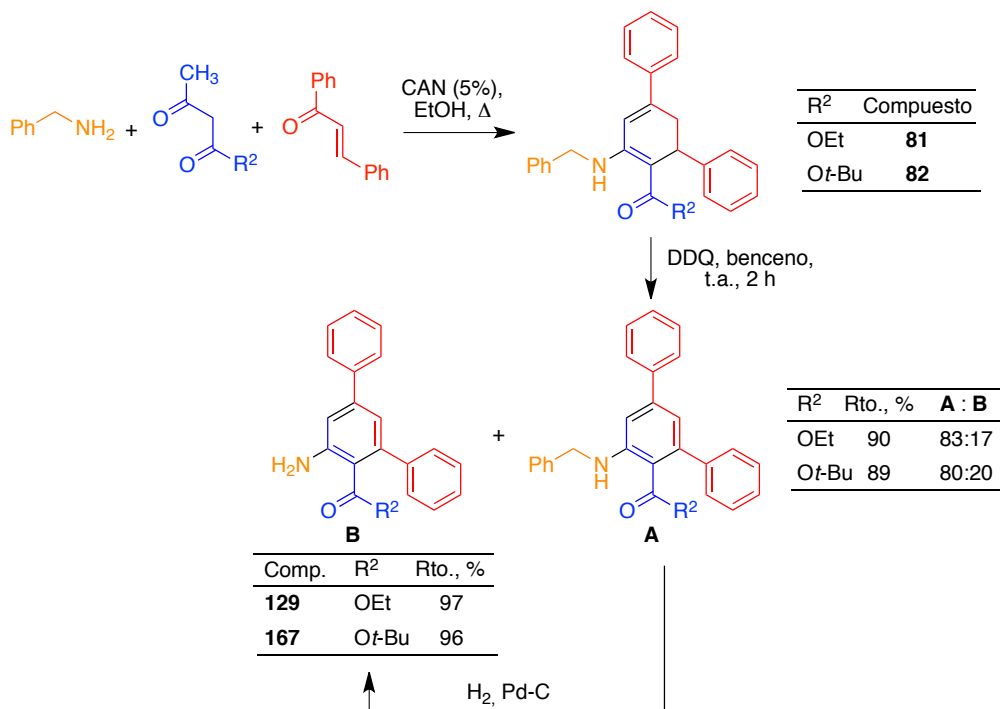
Entrada	Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Ar <sup>1</sup>	Ar <sup>2</sup>	Rto., %
1	<b>129</b>	H	OEt	Ph	Ph	99
2	<b>130</b>	H	OEt	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	96
3	<b>131</b>	H	OEt	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	95
4	<b>132</b>	H	OEt	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	97
5	<b>133</b>	H	OEt	Ph	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	97
6	<b>134</b>	H	OEt	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	96
7	<b>135</b>	<i>n</i> -Bu	OEt	Ph	Ph	93
8	<b>136</b>	<i>n</i> -Bu	OEt	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	92
9	<b>137</b>	<i>n</i> -Bu	OEt			95
10	<b>138</b>	<i>n</i> -Bu	OEt	Ph	2-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	91
11	<b>139</b>	<i>n</i> -Bu	OEt	2-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	88
12	<b>140</b>	<i>n</i> -Bu	OEt	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>		92
13	<b>141</b>	<i>n</i> -Bu	OEt	Ph		89
14	<b>142</b>	<i>n</i> -Bu	OEt	2-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	94
15	<b>143</b>	<i>n</i> -Bu	OEt	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	92
16	<b>144</b>	<i>n</i> -Bu	OEt	2-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	82
17	<b>145</b>	<i>n</i> -Bu	OEt	Ph	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	95
18	<b>146</b>	<i>n</i> -Bu	OEt	Ph	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	90
19	<b>147</b>	<i>n</i> -Bu	OEt	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	90
20	<b>148</b>	<i>n</i> -Bu	<i>Or</i> -Bu	Ph	Ph	91
21	<b>149</b>	<i>n</i> -Bu	OEt	PhCH=CH	Ph	93
22	<b>150</b>	PhCH <sub>2</sub>	OEt	Ph	Ph	80 <sup>a</sup>
23	<b>151</b>	PhCH <sub>2</sub>	<i>Or</i> -Bu	Ph	Ph	78
24	<b>152</b>	Ph	OEt	Ph	Ph	94
25	<b>153</b>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	OEt	Ph	Ph	93
26	<b>154</b>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	OEt	Ph	Ph	95



Entrada	Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Ar <sup>1</sup>	Ar <sup>2</sup>	Rto., %
27	<b>155</b>	3,5-Me <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	OEt	Ph	Ph	93
28	<b>156</b>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	OEt	Ph	Ph	90
29	<b>157</b>	3-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	OEt	Ph	Ph	92
30	<b>158</b>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	OEt	Ph	Ph	94
31	<b>159</b>	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	OEt	Ph	Ph	96
32	<b>160</b>	3,5-Cl <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	OEt	Ph	Ph	95
33	<b>161</b>	Ph	OEt	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	97
34	<b>162</b>	Ph	OEt	Ph	4-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	93
35	<b>163</b>	Ph	OEt		Ph	97
36	<b>164</b>	Ph	OEt			95
37	<b>165</b>	4-Me <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	OEt	Ph	Ph	94
38	<b>166</b>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	OEt	Ph	2-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	90

<sup>a</sup> Junto con un 10% del compuesto de *N*-desbencilación **128**. <sup>b</sup> Junto con un 8% de su derivado de *N*-desbencilación, que no pudo ser purificado.

Previamente a la puesta a punto del proceso aza-Michael/retro aza-Michael que se resume en el esquema 3.17, habíamos investigado la posibilidad de acceder a derivados no sustituidos en el nitrógeno por hidrogenólisis de los *N*-bencil derivados de terfenilo **81** y **82**. Los resultados de este estudio se resumen en el esquema 3.19.

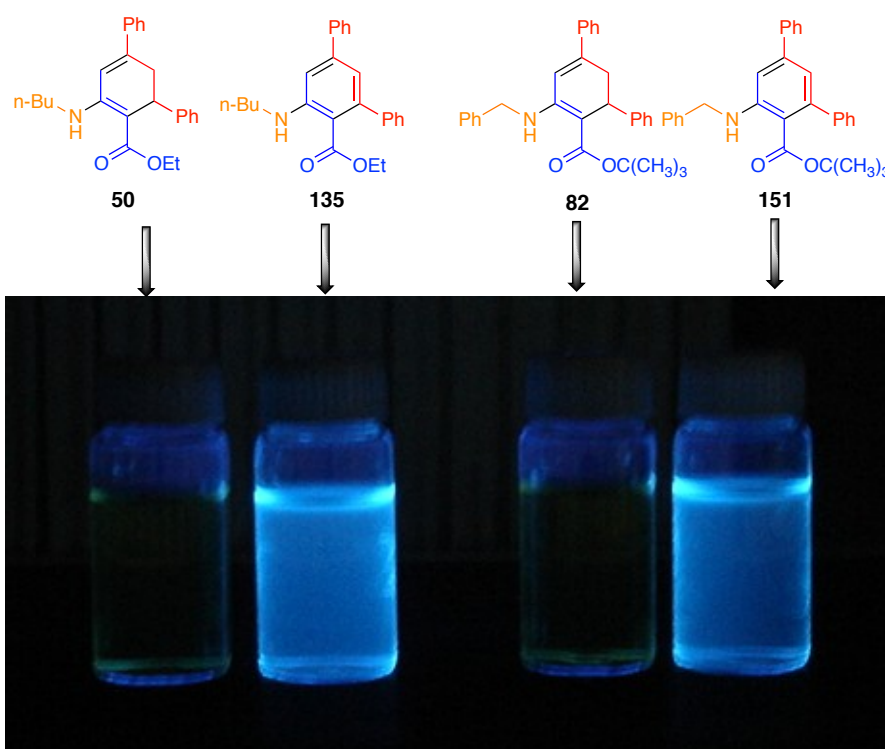


Esquema 3.19

### 3.3.3. Derivados de dihidro *m*-terfenilo como sensores de especies oxidantes

Durante los estudios sintéticos descritos previamente, observamos de forma visual una notable fluorescencia nativa en los *m*-terfenilos completamente aromáticos, que no estaba presente en sus dihidro derivados (figura 3.1). Una situación en la que un compuesto débilmente fluorescente **A** se transforma en otro altamente fluorescente **B**

como consecuencia de una reacción química hace que el primero de los compuestos se considere un candidato idóneo para el seguimiento analítico de la reacción en cuestión, describiéndose como una sonda fluorescente de tipo *turn-on*. El motivo de la preferencia por este tipo de marcadores es que resulta mucho más fácil detectar una señal fluorescente que se genera a partir de un fondo no fluorescente que diferenciar entre sí dos compuestos que sean fluorescentes de por sí, aunque presenten máximos de emisión diferenciados. Por otra parte, la deshidrogenación de los derivados de ciclohexadieno para dar sus análogos completamente aromáticos en presencia de especies oxidantes debe tener lugar con facilidad a causa de la estabilidad que gana el sistema como consecuencia de la aromatización del anillo central, lo que debería permitir llevar a cabo la reacción analítica a temperatura ambiente. Por todos estos motivos, consideramos que los dihidro *m*-terfenilos eran buenos candidatos a sondas para la detección y cuantificación de especies oxidantes por técnicas fluorimétricas, que se caracterizan por su elevada sensibilidad y por no requerir instrumentación costosa. Otra ventaja potencial de nuestros compuestos sobre otros sensores es su elevada lipofilia, que debe permitirles atravesar las membranas celulares y marcar las regiones en los que se generan los radicales libres.



**Figura 3.1.** Disoluciones en diclorometano de los dihidro *m*-terfenilos **50** y **82** y los respectivos derivados aromáticos **135** y **151**, iluminadas con luz ultravioleta de  $\lambda = 254 \text{ nm}$

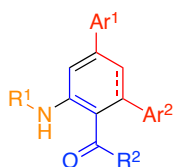
Los compuestos oxidantes de mayor importancia biológica se generan en el metabolismo del oxígeno molecular y se conocen con el nombre colectivo de “especies reactivas de oxígeno” (Reactive Oxygen Species, ROS).<sup>23</sup> Las más conocidas son el peróxido de hidrógeno, el anión-radical superóxido y el radical hidroxilo. También es

<sup>23</sup> Halliwell, B.; Gutteridge, J. M. C. *Free Radicals in Biology and Medicine*, 4ª ed. Oxford University Press, Oxford, UK, 2007.

importante el hipoclorito, que se biosintetiza a partir de peróxido de hidrógeno y anión cloruro por acción de la enzima mieloperoxidasa (MPO).<sup>24</sup> Estas especies tienen un importante papel en vías de señalización celular.<sup>25</sup> Sin embargo, como consecuencia de situaciones de estrés o de la acción de la radiación ionizante, sus niveles pueden aumentar de forma descontrolada, lo que da lugar a daños oxidativos a diversas biomoléculas cruciales, como los fosfolípidos de las membranas, las proteínas y los ácidos nucleicos, originando una situación que se describe como estrés oxidativo, que está relacionado con el cáncer,<sup>26</sup> las enfermedades cardiovasculares<sup>27</sup> y las neurodegenerativas,<sup>28</sup> entre otras. Por tanto, el desarrollo de reactivos que permitan detectar ROS y otros oxidantes relacionados es de gran importancia en el diagnóstico y estudio de algunas de las enfermedades más importantes.<sup>29</sup>

Los estudios que se resumen a continuación fueron realizados por los Dres. Víctor González Ruiz y Jegathalaprathaban Rajesh, bajo la dirección de la Dra. M<sup>a</sup> Antonia Martín, en la Sección Departamental de Química Analítica de esta Facultad. Se investigaron los compuestos indicados en la tabla 3.5.

**Tabla 3.5.** Estructuras de los compuestos estudiados por técnicas fluorimétricas



Entrada	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Ar <sup>1</sup>	Ar <sup>2</sup>	Dihidro- terfenilos	Terfenilos
1	<i>n</i> -Bu	OEt	Ph	Ph	<b>50</b>	<b>135</b>
2	<i>n</i> -Bu	OEt	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	<b>56</b>	<b>136</b>
3	<i>n</i> -Bu	OEt	Ph	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>59</b>	<b>145</b>
4	<i>n</i> -Bu	OEt	Ph	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>52</b>	<b>146</b>
5	<i>n</i> -Bu	<i>Or</i> -Bu	Ph	Ph	<b>79</b>	<b>148</b>
6	PhCH <sub>2</sub>	OEt	Ph	Ph	<b>81</b>	<b>150</b>
7	PhCH <sub>2</sub>	<i>Or</i> -Bu	Ph	Ph	<b>82</b>	<b>151</b>
8	Ph	OEt	Ph	Ph	<b>84</b>	<b>152</b>
9	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	OEt	Ph	Ph	<b>87</b>	<b>153</b>
10	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	OEt	Ph	Ph	<b>88</b>	<b>154</b>

En una etapa inicial, se estudió la fluorescencia nativa de los dihidroterfenilos, verificándose que es prácticamente nula, mientras que los sistemas completamente aromáticos procedentes de su aromatización muestran una intensa fluorescencia nativa, observándose también un considerable desplazamiento hipsocrómico de los máximos de

<sup>24</sup> Woo, Y. W.; Whiteman, M.; Cheung, N. S. *Cell Signal.* **2007**, *19*, 219.

<sup>25</sup> Rhee, S. G.; Kang, S. W.; Jeong, W.; Chang, T.-S.; Yang, K.-S. H. A. *Curr. Opin. Cell Biol.* **2005**, *17*, 183.

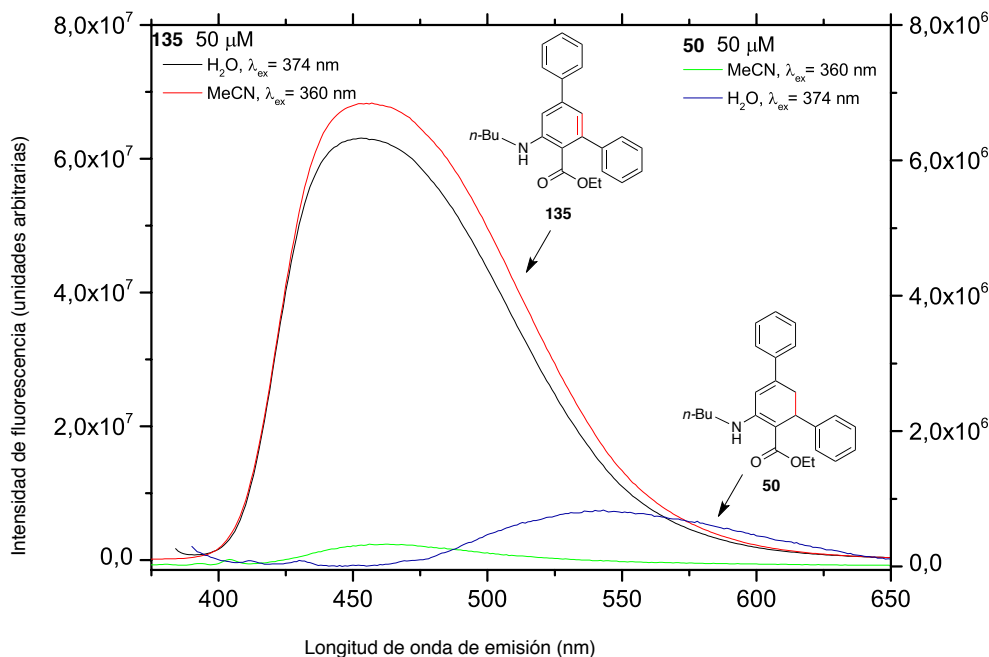
<sup>26</sup> Oshima, H.; Catemichi, M.; Sawa, T. *Arch. Biochem. Biophys.* **2003**, *417*, 3.

<sup>27</sup> (a) Shah, A. M.; Channon, K. M. *Heart* **2004**, *90*, 486. (b) Sugiyama, E. S.; Kujiyama, K.; Aikawa, M.; Nakamura, S.; Ogawa, H.; Libby, P. *Atheroscler. Thromb. Vasc. Biol.* **2004**, *24*, 1309.

<sup>28</sup> (a) Barnham, K. J.; Masters, C. L.; Bush, A. I. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2004**, *3*, 205. (b) Pacher, P.; Beckman, J. S.; Liaudet, I. L. *Physiol. Rev.* **2007**, *87*, 315.

<sup>29</sup> Alberts, A. E.; Okreglak, V. S.; Chang, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9640.

emisión. Como ejemplos representativos, se representan los espectros de emisión de fluorescencia del compuesto **50** y su derivado de aromatización **135** en acetonitrilo y en agua (figura 3.2). Se aprecia claramente el notable incremento de la intensidad de fluorescencia que acompaña a la aromatización. Se observa también que la fluorescencia en agua del producto aromatizado **135** no se diferencia la observada en el medio orgánico. Esto permite vehiculizar el sensor en una pequeña cantidad (5-10%) de disolvente orgánico para permitir su disolución en medio acuoso.



**Figura 3.2.** Espectros de emisión fluorescente de los compuestos **50** y **135** en acetonitrilo y agua

Posteriormente, con objeto de disponer de datos cuantitativos que permitieran una comparación más exacta de la fluorescencia de nuestros compuestos, se determinaron los valores de rendimiento cuántico de fluorescencia ( $\Phi_F$ ) de los derivados aromatizados. Se utilizaron tres disolventes elegidos para representar polaridades diversas (ciclohexano, acetonitrilo, etanol), obteniéndose los resultados resumidos en la tabla 3.6, en la que se ha incluido también un dato bibliográfico referente al *m*-terfenilo.<sup>30</sup> Se observa que los N-alkil derivados presentan una notable fluorescencia nativa, con rendimientos cuánticos comprendidos entre 0,10 y 0,42; como referencia, el rendimiento cuántico del sulfato de quinina, el estándar empleado habitualmente para medir este parámetro,<sup>31</sup> es de 0.546 en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 0.5 M. Por otra parte, los N-aril derivados **152-154** carecen casi completamente de fluorescencia, como se pone de manifiesto por sus valores de  $\Phi_F$  inferiores a 0,01.

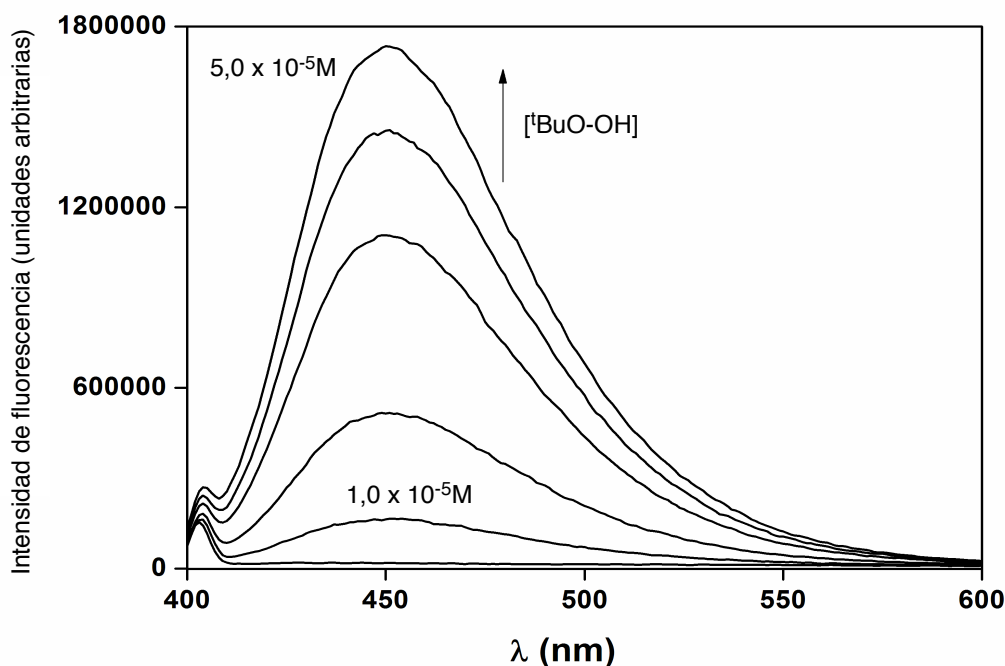
<sup>30</sup> Berlmán, I. S. *Handbook of Fluorescence Spectroscopy of Aromatic Molecules*, 2ª Ed., p. 649. Academic Press, 1971.

<sup>31</sup> Fletcher, A. N. *Photochem. Photobiol.* **1969**, 9, 439.

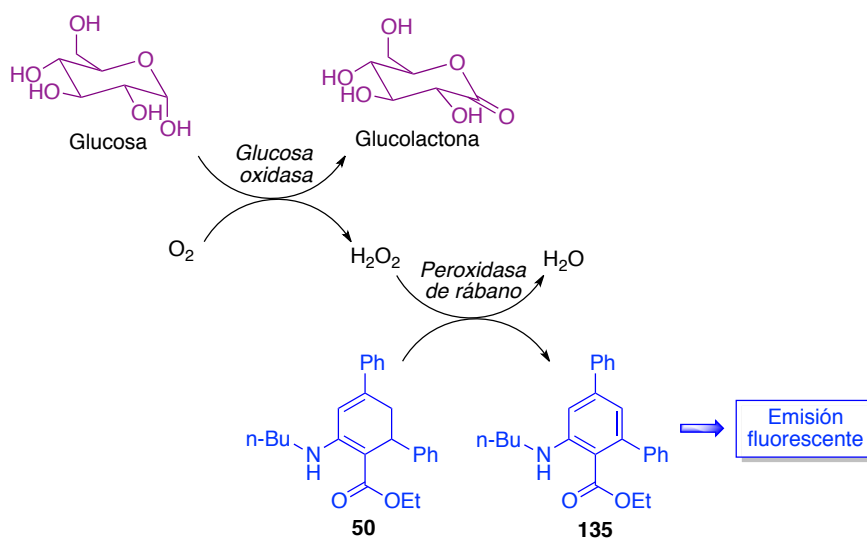
**Tabla 3.6.** Rendimientos cuánticos de fluorescencia de los derivados aromáticos de terfenilo

Entrada	Compuesto	Ciclohexano			Etanol			Acetonitrilo		
		$\lambda_{\text{ex}}$	$\lambda_{\text{em}}$	$\Phi_F$	$\lambda_{\text{ex}}$	$\lambda_{\text{em}}$	$\Phi_F$	$\lambda_{\text{ex}}$	$\lambda_{\text{em}}$	$\Phi_F$
1	<b>135</b>	366	457	0,13	364	459	0,29	364	459	0,24
2	<b>136</b>	366	443	0,24	368	455	0,10	367	457	0,10
3	<b>145</b>	365	444	0,25	365	454	0,29	365	455	0,27
4	<b>146</b>	364	444	0,21	364	454	0,28	364	455	0,23
5	<b>148</b>	366	442	0,15	364	450	0,29	364	453	0,11
6	<b>150</b>	362	437	0,22	362	449	0,42	360	450	0,25
7	<b>151</b>	362	437	0,24	359	446	0,38	360	448	0,21
8	<b>152</b>	365	442	0,04	362	472	< 0,01	361	468	< 0,01
9	<b>153</b>	357	462	< 0,01	364	492	< 0,01	364	494	< 0,01
10	<b>154</b>	362	483	< 0,01	368	511	< 0,01	362	532	< 0,01
11	<i>m</i> -Terfenilo			0,29 <sup>30</sup>						

Como consecuencia, los estudios posteriores sobre el empleo de dihidroterfenilos como sondas fluorescentes de especies oxidantes se centraron en los N-alquil derivados, seleccionándose los compuestos **50** y **81**. Se investigó la aplicación analítica de la reacción de deshidrogenación que experimentan estos compuestos al tratarlos con peróxido de hidrógeno, hidroperóxido de *tert*-butilo e hipoclorito sódico como especies oxidantes representativas de interés biológico. Como ejemplo característico del comportamiento observado, se muestra en la figura 3.3 la variación de la fluorescencia de una disolución del compuesto **50** como consecuencia de la adición de cantidades crecientes de hidroperóxido de *tert*-butilo. La señal de fluorescencia obtenida permitió la detección y cuantificación de estas tres especies oxidantes.

**Figura 3.3.** Evolución de la emisión fluorescente del compuesto **50** tras la adición de cantidades crecientes de hidroperóxido de *tert*-butilo

Finalmente, la reacción se ha explotado como método analítico para la detección de peróxido de hidrógeno. Como ejemplo de aplicación, se ha estudiado la determinación de glucosa en medios acuosos en presencia de glucosa oxidasa, que oxida la glucosa a gluconolactona con liberación de peróxido de hidrógeno. Esta reacción se acopla a la reacción analítica, en la que el compuesto **50** se transforma en **135** con emisión de fluorescencia (esquema 3.20). Para acelerar esta reacción, que en medio acuoso tiene lugar con lentitud, se llevó a cabo en presencia de una peroxidasa, como es habitual en este tipo de reacciones analíticas. Los parámetros analíticos de esta determinación fueron similares a los obtenidos utilizando un *kit* comercial que emplea Amplex<sup>®</sup> Red como marcador.



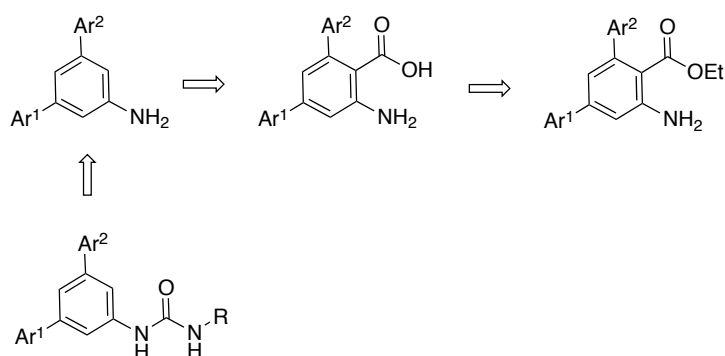
Esquema 3.20

### 3.3.4. Derivados de *m*-terfenilo como inhibidores selectivos de ciclooxigenasa 1

La ciclooxigenasa (COX) es la enzima responsable de la transformación del ácido araquidónico en prostanoídes. Existen dos isoformas principales de esta enzima, llamadas COX-1 y COX-2. Tradicionalmente se ha admitido que COX-1 está implicada principalmente en ciertas funciones fisiológicas, principalmente la agregación plaquetaria, la citoprotección de la mucosa gástrica y la homeostasis electrolítica renal, mientras que COX-2 está implicada fundamentalmente en procesos patológicos, como la inflamación y la transmisión del dolor. Los antiinflamatorios no esteroídicos clásicos son inhibidores no selectivos de COX, y se caracterizan por una serie de efectos secundarios, principalmente de toxicidad gástrica. Por tanto, ha habido un gran interés en el desarrollo de inhibidores selectivos de COX-2 como antiinflamatorios carentes de efectos secundarios gastrointestinales, renales y plaquetarios, aunque algunos de estos inhibidores, como el rofecoxib y valdecoxib, han sido retirados del mercado en algunos países debido a que presentan riesgos cardiovasculares que se han considerado inaceptables. Frente a esta visión tradicional, en la actualidad se está empezando a valorar la necesidad de disponer de inhibidores selectivos de COX-1, en primer lugar para facilitar el estudio de las funciones fisiológicas de este receptor, y también porque

se han identificado algunas aplicaciones terapéuticas muy importantes, incluyendo efectos contra el cáncer, la aterosclerosis y la neuroinflamación, que convierten a la COX-1 en una diana potencial en el desarrollo de fármacos contra algunas de las enfermedades más importantes en términos de mortalidad.<sup>32</sup>

En conexión con estos antecedentes, llamó nuestra atención una publicación en la que se describe una moderada actividad inhibitoria de ciclooxigenasa para una pequeña quimioteca de aminas derivadas de sistemas de *m*-terfenilo.<sup>33</sup> En general, los compuestos se describen como carentes de selectividad COX-1/COX-2 y los estudios biológicos pueden considerarse deficientes por haberse llevado a cabo a dos únicas concentraciones en lugar de determinarse valores de  $CI_{50}$ . No obstante, los derivados de terfenilamina nos parecieron interesantes porque, suponiendo que pudiéramos lograr selectividad hacia COX-1 mediante manipulaciones estructurales, tendrían la ventaja de presentar una lipofilia adecuada para atravesar la barrera hematoencefálica, lo que podría permitir su empleo como herramientas farmacológicas o terapéuticas para explotar la inhibición de COX-1 como diana en el campo de las enfermedades neurodegenerativas. Esta lipofilia no existe en la mayor parte de los inhibidores de COX-1 conocidos, a causa de su estructura ionizable. Estos compuestos deberían ser fácilmente asequibles mediante nuestra metodología, como se indica en el esquema 3.21, en una ruta que supone una mejora respecto a las conocidas<sup>33</sup> en términos de brevedad. La ruta planteada implica la preparación de otras familias de compuestos con posibilidades de ser activos, con estructura de derivados de antranilato de etilo y ácido antranílico. De hecho, los derivados del ácido antranílico constituyen una de las familias tradicionales de inhibidores de COX. Además, teniendo en cuenta la presencia de un residuo de arginina en el sitio activo de la enzima, con el que interacciona el grupo carboxílico de su ligando endógeno, el ácido araquidónico, hemos sintetizado una serie de derivados de urea, ya que este grupo funcional es conocido por su tendencia a generar puentes de hidrógeno con la arginina.

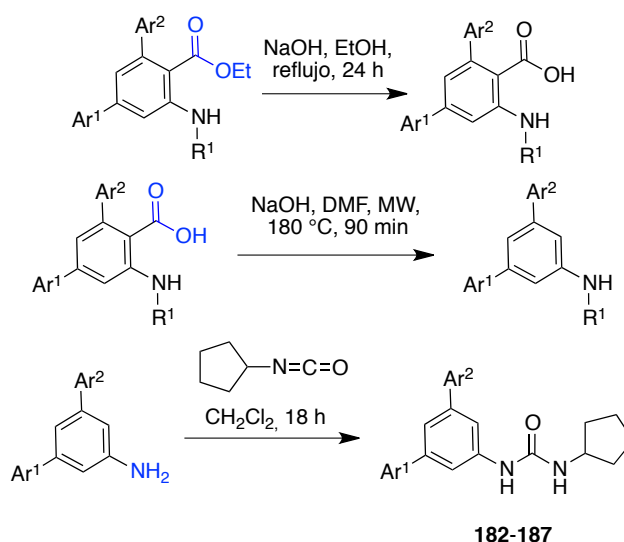


**Esquema 3.21**

<sup>32</sup> Revisión de la COX-1 como diana en el descubrimiento de fármacos: Perrone, M. G.; Scilimati, A.; Simone, L.; Vitale P. *Curr. Med. Chem.* 2010, **17**, 3769.

<sup>33</sup> Bauer, J. D.; Foster, M. S.; Hugdahl, J. D.; Burns, J. L.; May, S. W.; Pollock, S. H.; Cutler, H. G.; Cutler, S. J. *Med. Chem. Res.* 2007, **16**, 119.

Desde el punto de vista sintético, la aplicación de nuestra metodología a la obtención de *m*-terfenilaminas requiere la hidrólisis y descarboxilación de los derivados de terfenilo previamente obtenidos, escogiéndose como materiales de partida los aminoésteres **129-134** y **152**. La etapa de hidrólisis se llevó a cabo en condiciones estándar de saponificación con hidróxido sódico en etanol, proporcionando los derivados de ácido antranílico **168-174**. Su calentamiento a 180 °C en dimetilformamida por irradiación con microondas, en presencia de hidróxido sódico, conduce a su descarboxilación para dar los compuestos **175-181**. Finalmente, los derivados de urea deseados (compuestos 181-187) se obtuvieron por tratamiento de las correspondientes aminas con isocianato de ciclopentilo en diclorometano a temperatura ambiente (esquema 3.22).



Esquema 3.22

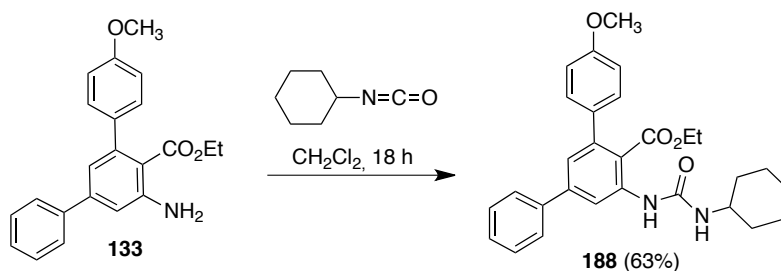
Las estructuras y rendimientos de los compuestos obtenidos en las tres reacciones se recopilan en la tabla 3.7.

**Tabla 3.7:** Resultados obtenidos en la síntesis de aminoácidos, aminas y ciclopentilureas derivados del sistema de *m*-terfenilo

Entrada	R <sup>1</sup>	Ar <sup>1</sup>	Ar <sup>2</sup>	Aminoéster	Aminoácido		Amina		N-ciclopentilurea	
					Comp.	Rto., %	Comp.	Rto., %	Comp.	Rto., %
1	H	Ph	Ph	<b>129</b>	<b>168</b>	58	<b>175</b>	99	<b>182</b>	87
2	H	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	<b>130</b>	<b>169</b>	75	<b>176</b>	99	<b>183</b>	98
3	H	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	<b>131</b>	<b>170</b>	69	<b>177</b>	72	<b>184</b>	65
4	H	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>132</b>	<b>171</b>	50	<b>178</b>	99	<b>185</b>	60
5	H	Ph	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>133</b>	<b>172</b>	62	<b>179</b>	78	<b>186</b>	63
6	H	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>134</b>	<b>173</b>	74	<b>180</b>	73	<b>187</b>	72
7	Ph	Ph	Ph	<b>152</b>	<b>174</b>	76	<b>181</b>	76	--	--

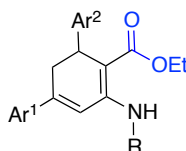
Finalmente, se obtuvo un derivado de urea con funcionalización adicional (compuesto **188**) por tratamiento de **133** con isocianato de ciclohexilo en diclorometano (esquema 3.23).





Esquema 3.23

El estudio farmacológico de inhibición de ciclooxigenasa fue llevado a cabo por la Dra. Maria Grazia Perrone, en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Bari. Además de los compuestos descritos en este apartado, se estudiaron sus dihidro análogos resumidos a continuación con objeto de profundizar en el estudio de relaciones estructura-actividad en la serie.



Compuesto	Ar <sup>1</sup>	Ar <sup>2</sup>	R
<b>84</b>	Ph	Ph	Ph
<b>110</b>	Ph	Ph	H
<b>113</b>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	H
<b>114</b>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H
<b>116</b>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	H
<b>119</b>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	H

Compuesto	Ar <sup>1</sup>	Ar <sup>2</sup>	R
<b>121</b>	2-Tienil	2-Tienil	H
<b>125</b>	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H
<b>126</b>	2-Furil	Ph	H
<b>127</b>	2-Furil	2-Furil	H
<b>128</b>	Ph	2-Furil	H

Para estos estudios se utilizaron *kits* para ensayo colorimétrico basados en la inhibición de COX-1 ovina y COX-2 humana, utilizando como compuestos de referencia el inhibidor selectivo de COX-1 mofezolac y el de COX-2 celecoxib. Los resultados obtenidos se resumen en la tabla 3.8, y permiten llegar a las siguiente conclusiones:

- Los dihidro-*m*-terfenilos son inactivos frente a ambas isoformas.
- Los aminoésteres aromáticos **129-134** y **152** carecen de actividad significativa, aunque los compuestos sustituidos con un grupo 4-clorofenilo **131** y **132** presentan una ligera inhibición de COX-1 (11%) a una concentración 50  $\mu\text{M}$ .
- Los correspondientes aminoácidos **168-174** son algo más activos, aunque tampoco alcanzan niveles significativos de inhibición. Los dos compuestos más activos (**168** y **169**) muestran selectividad hacia COX-1.
- Los amino-*m*-terfenilos **175-181** fueron los compuestos más interesantes, ya que la mayor parte de ellos presentaron valores  $\mu\text{M}$  de  $\text{CI}_{50}$  para la inhibición de la ciclooxigenasa 1. Además, tres de estos compuestos (**176**, **177**, **179**) manifiestan una completa selectividad hacia COX-1 y un cuarto (**175**) presenta una relación de actividades COX-1/COX-2 de aproximadamente 7. Esta selectividad no había sido observada previamente en este tipo de compuestos, y mejora o iguala el de

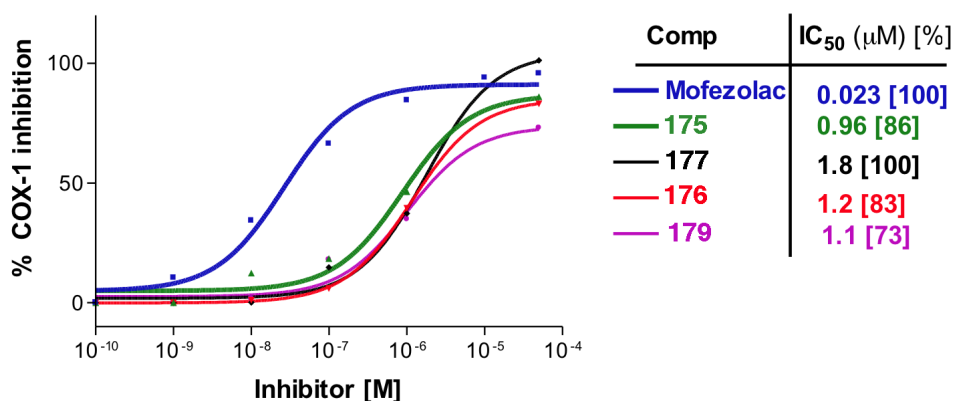
**Tabla 3.8:** Actividad de los derivados de terfenilo como inhibidores de COX-1 y COX-2

Compuesto	<i>o</i> COX-1, CI <sub>50</sub> μM	<i>h</i> COX-2, CI <sub>50</sub> μM
	[% de inhibición a 50 μM]	[% de inhibición a 50 μM]
Mofezolac	0.023; [100]	> 50; [42]
Celecoxib	> 50; [40]	0.24 μM; [95]
84	> 50	-; [2]
110	> 50	> 50
113	> 50	> 50
114	> 50	> 50
116	> 50	> 50
119	> 50	> 50
121	> 50	> 50
125	> 50	> 50
126	> 50	> 50
127	> 50	> 50
128	> 50	> 50
129	> 50	> 50
130	> 50	-; [6]
131	-; [11]	> 50
132	-; [11]	-; [5]
133	-; [9]	> 50
134	> 50	> 50
152	> 50	> 50
168	-; [32]	-; [3]
169	-; [46]	-; [2]
170	> 50	-; [4]
171	> 50	-; [13]
172	> 50	-; [20]
173	-; [8]	-; [12]
174	-; [7]	-; [13]
175	0.8; [86]	5.4; [70]
176	1.1; [83]	> 50
177	4.7; [100]	> 50
178	-; [36]	> 50
179	0.9; [73]	-; [8]
180	-; [3]	> 50
181	> 50	> 50
182	> 50	> 50
183	> 50	> 50
184	> 50	> 50
185	> 50	> 50
186	> 50	> 50
187	-; [10]	-; [30]
188	> 50	> 50

otras familias de inhibidores de COX-1 que están siendo investigadas actualmente, como los diarilisoaxazoles.<sup>34</sup>

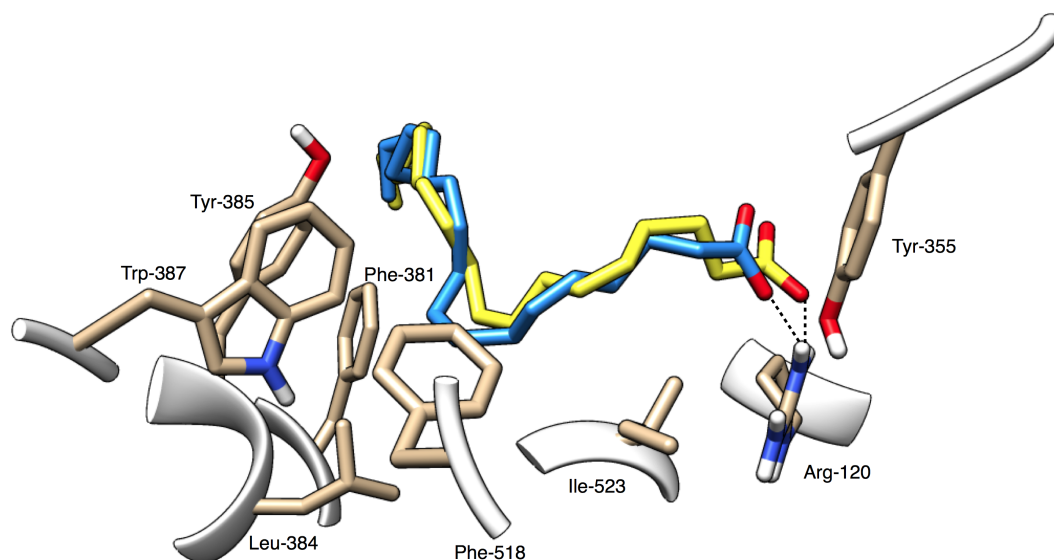
e) Los derivados de urea pueden considerarse inactivos en ambas isoformas.

Las curvas dosis-respuesta utilizadas para el cálculo de los valores de  $IC_{50}$  de los compuestos **175-177** y **179** frente a COX-1 se representan en la figura 3.4, comparándolas con las del mofezolac empleado como referencia.



**Figura 3.4:** Curvas dosis-respuesta del mofezolac y los compuestos **175-177** y **179** para la inhibición de COX-1

Con el fin de explicar los resultados obtenidos y de orientar nuestros esfuerzos sintéticos futuros, llevamos a cabo estudios de docking en la COX-1 de algunos compuestos representativos, utilizando AutoDock Vina para realizar los cálculos y Chimera 1.8.1 para visualizarlos. El método se validó por comparación de los resultados

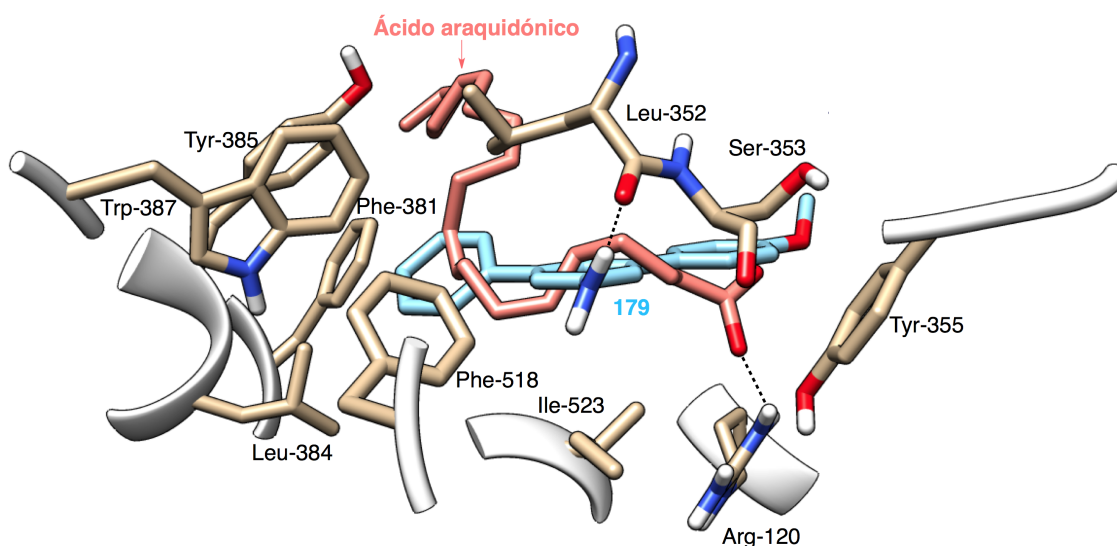


**Figura 3.5:** Docking del ácido araquidónico en la ciclooxigenasa 1 (pdb 1DIY). La figura azul muestra la disposición obtenida por cálculo y la amarilla el resultado experimental cristalográfico.

<sup>34</sup> Vitale, P.; Perrone, M. G.; Malerba, P.; Lavecchia, A.; Scilimati, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 74, 606.

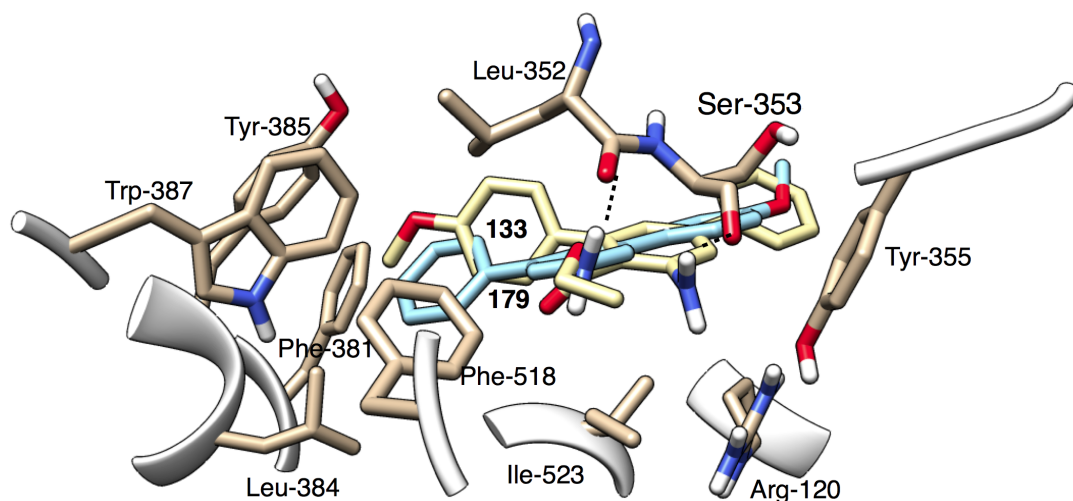
de nuestro experimento de *docking* del ácido araquidónico ionizado con la disposición de dicha molécula en una estructura de rayos X (Protein Data Bank, referencia 1DIY), encontrándose una buena correlación entre ambas estructuras (Figura 3.5).

Todos los compuestos estudiados se unieron al sitio activo de la ciclooxigenasa, generalmente sin establecer una interacción con el residuo de Arg-120 al que se une el grupo carboxilato del ácido araquidónico. Mostramos en la figura 3.6 la disposición de una terfenilamina representativa (compuesto **179**) en comparación con la del ácido araquidónico. Se observa que su grupo amino establece un enlace de hidrógeno con el carbonilo de la leucina 352. Uno de los grupos arilo de los extremos del sistema, concretamente el fenilo no sustituido, se orienta hacia una cavidad lipófila cerrada por los residuos aromáticos Phe-518, Trp-387 y Tyr-385 y formada también por Leu-352, Phe-381 e Ile-523, cuyas cadenas laterales forman las paredes de dicha cavidad. El segundo anillo aromático se encuentra también orientado hacia una cavidad lipófila, en este caso formada por varios residuos de valina y leucina que no se indican en la figura.

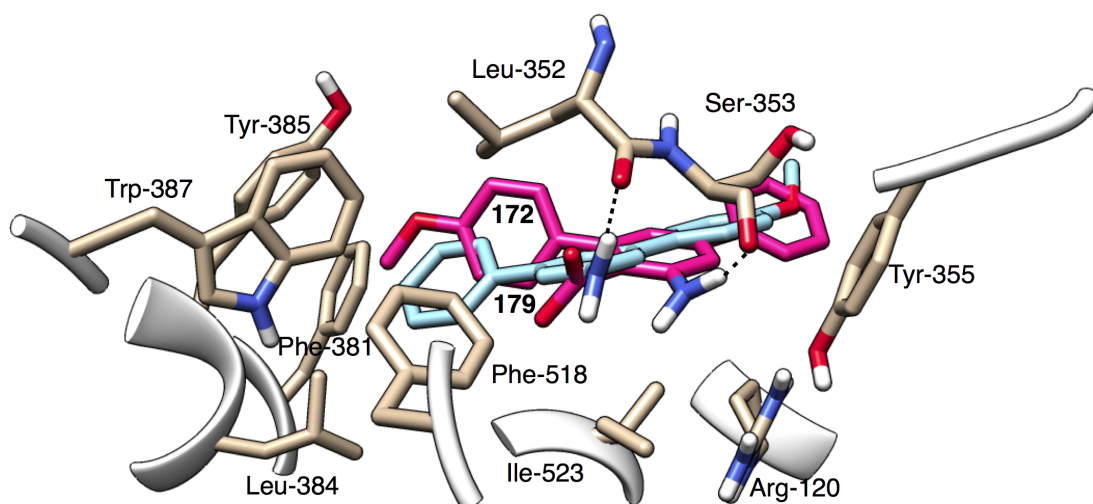


**Figura 3.6:** Docking del compuesto **179** en la ciclooxigenasa 1 (pdb 1DIY), en la que se muestra como referencia la disposición calculada para el ligando endógeno (ácido araquidónico).

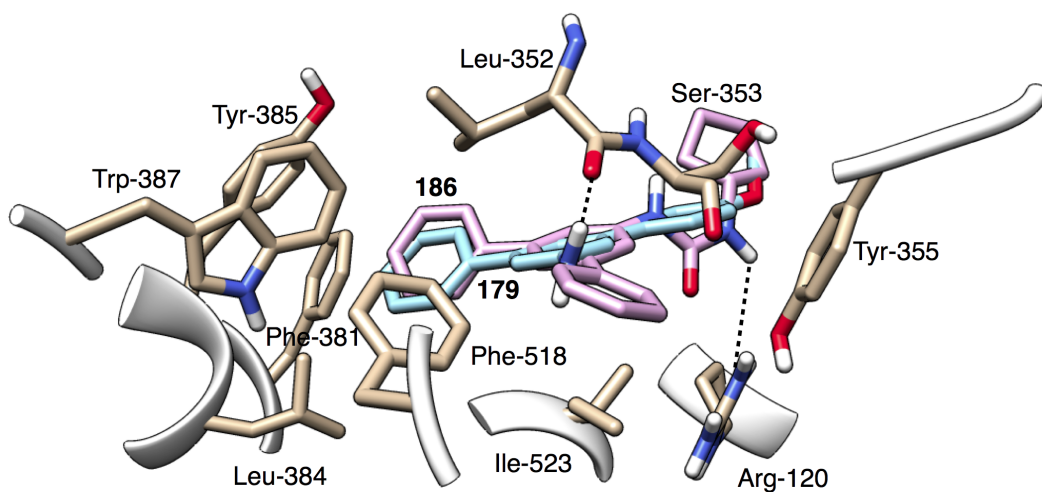
La presencia de grupos funcionales adicionales en el anillo central del sistema de *m*-terfenilo condujo a ligeras diferencias en el modo de unión a la ciclooxigenasa. Así, en los casos del antranilato de etilo **133** y el ácido antranílico **172** se observó un intercambio entre los dos anillos aromáticos de los extremos, de forma que ahora es el grupo 4-metoxifenilo el que se orienta hacia la cavidad lipófila. El grupo amino aparece algo desplazado respecto al caso anterior, y se une al carbonilo de la serina 353 en lugar de la leucina (figuras 3.7 y 3.8). Por otra parte, el derivado de urea **186** se orientó de forma que da lugar a un débil enlace de hidrógeno con la arginina (figura 3.9).



**Figura 3.7:** Docking del antranilato de etilo 133 en la ciclooxigenasa 1 (pdb 1DIY), comparado con la terfenilamina 179



**Figura 3.8:** Docking del derivado de ácido antranílico 172, en forma de anión, en la ciclooxigenasa 1 (pdb 1DIY), comparado con la terfenilamina 179



**Figura 3.9:** Docking del derivado de urea 186 en la ciclooxigenasa 1 (pdb 1DIY), comparado con la terfenilamina 179

Los valores calculados de afinidad por el receptor se resumen en la tabla 3.9. Puede observarse que presentan un buen acuerdo con los resultados experimentales obtenidos para nuestros compuestos, ya que el valor más elevado de afinidad corresponde al compuesto **179**, que pertenece al grupo de las *m*-terfenilaminas y es el más activo de la serie.

**Tabla 3.9.** Valores computacionales de afinidad de algunos compuestos hacia COX-1

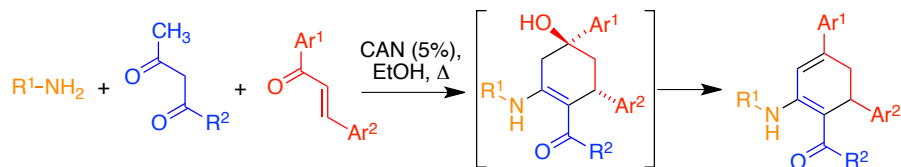
Compuesto	Afinidad calculada (kcal.mol <sup>-1</sup> )
Ácido araquidónico	- 7,4
<b>133</b>	- 4,5
<b>172</b>	- 6,0
<b>172</b> (anión)	- 6,1
<b>179</b>	- 8,2
<b>186</b>	- 6,5
Mofezolac	- 6,4

### 3.4. Conclusiones

- (a) La reacción multicomponente entre chalconas, compuestos β-dicarbonílicos y aminas catalizada por nitrato cérico amónico (CAN) en condiciones de irradiación con microondas conduce a dihidro-*m*-terfenilos con un fragmento estructural de antranilato de alquilo. Algunos de estos compuestos son buenos marcadores fluorescentes para la determinación de especies reactivas de oxígeno (ROS).
- (b) Los dihidro-*m*-terfenilos no sustituidos en el nitrógeno no son accesibles por el método anterior, pero pueden prepararse a partir de sus N-alquil análogos mediante reacciones de tipo aza Michael-retro aza Michael con amoníaco.
- (c) Algunos derivados de 3'-amino-*m*-terfenilo son inhibidores selectivos de ciclooxigenasa 1, una diana emergente en procesos de neuroinflamación.

### 3.5. Parte experimental

#### 3.5.1. General procedures for the multicomponent synthesis of *m*-terphenyls



#### Method A

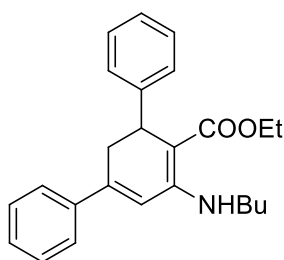
To a stirred solution of the suitable  $\beta$ -keto ester (1 eq) and amine (1.3 eq) in ethanol (5 mL) was added CAN (5 mol %). Stirring was continued for 30 min at room temperature. The suitable *trans*-chalcone (1.1 eq) was then added to the stirred solution and the mixture was heated under reflux for the time periods specified in table 3.1. After completion of the reaction, as indicated by tlc, the mixture was dissolved in ether (30 mL), washed with water, brine, dried (anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), and the solvent was evaporated under reduced pressure. Final products were purified by flash silica column chromatography eluting with a petroleum ether-ethyl acetate mixture (9/1, v/v).

#### Method B

To a tube containing a solution in EtOH (2 mL) of the suitable *trans*-chalcone (1.1 eq) and CAN (5 mol %) was added the suitable  $\beta$ -keto ester (1 eq) and amine (1.3 eq). The tube was sealed, placed in a CEM Discover microwave oven and subjected to microwave irradiation, programmed at 140 °C and 200 W. After a period of 2-3 min, the temperature remained constant at 140 °C. The reaction was performed at 100 °C during 2,5 hours for compounds **64-71**. After completion of the reaction (2.5 hours), the tube was cooled to room temperature and the solvent was removed in vacuum to dryness and purified by column chromatography on silica gel eluting with petrol ether/EtOAc (9/1, v/v). Characterization data of all compounds are given below.

#### Ethyl-6-butylamino-2,4-diphenyl-2,3-dihydrobenzoate (**50**).

Prepared from (*E*)-1,3-diphenylpropenone (1000 mg, 4.80 mmol), ethyl acetoacetate (0.55 mL, 4.36 mmol) and butylamine (0.56 mL, 5.67 mmol). Yield: method A 1441 mg, (88%), method B 1228 mg, (75%); yellow solid.



**Mp:** 51-52 °C.

**Elemental analysis (%)** calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{NO}_2$  (M= 375.50): C,

79.96; H, 7.78; N, 3.73; found: C, 79.27; H, 7.55; N, 3.82.

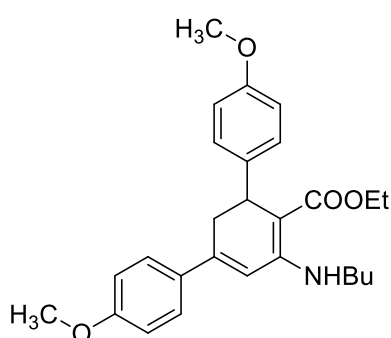
**IR**  $\nu_{\max}$  (film): 3269, 2957, 2864, 1645  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR** (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.19 (s, 1H), 7.57 – 7.20 (m, 11H), 6.77 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 4.41 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 4.30 – 4.09 (m, 2H), 3.62 – 3.44 (m, 2H), 3.30 (ddd,  $J = 16.8, 8.3, 2.8$  Hz, 1H), 3.07 (dd,  $J = 16.8, 1.7$  Hz, 1H), 1.88 – 1.74 (m, 2H), 1.70 – 1.53 (m, 2H), 1.30 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.12 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 63 MHz)  $\delta$  14.3, 14.9, 20.6, 33.1, 35.6, 37.1, 43.1, 59.1, 89.7, 116.7, 126.2, 126.3, 127.7, 128.3, 128.4, 128.9, 140.8, 146.3, 146.7, 155.5, 170.9.

#### Ethyl-6-butylamino-2,4-di-(4-methoxyphenyl)-2,3-dihydrobenzoate (51).

Prepared from (*E*)-1,3-bis(4-methoxyphenyl)-2-propen-1-one (1000 mg, 3.73 mmol), ethyl acetoacetate (0.43 mL, 3.40 mmol) and butylamine (0.44 mL, 4.40 mmol). Yield: 941 mg, (72%); brown oil.



**Elemental analysis** (%) calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{NO}_4$  ( $M = 435.56$ ): C, 74.45; H, 7.64; N, 3.22; found: C, 73.49; H, 7.33; N, 3.23.

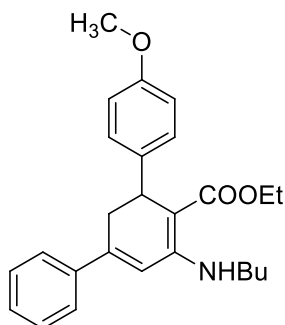
**IR**  $\nu_{\max}$  (film): 3266, 2956, 1675  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR** (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.04 (s, 1H), 7.36 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 7.19 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.88 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 6.75 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.58 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 4.22 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 4.18 – 3.99 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.49 – 3.28 (m, 2H), 3.09 (ddd,  $J = 16.7, 8.1, 2.8$  Hz, 1H), 2.91 (dd,  $J = 16.8, 1.9$  Hz, 1H), 1.74 – 1.61 (m, 2H), 1.57 – 1.40 (m, 2H), 1.19 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.00 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.4, 160.0, 157.6, 155.2, 145.8, 138.1, 132.7, 129.0, 127.1, 114.4, 113.9, 113.2, 89.2, 58.6, 55.3, 55.1, 42.6, 35.8, 35.1, 32.7, 20.1, 14.5, 13.8.

#### Ethyl-6-butylamino-2-(4-methoxyphenyl)-4-phenyl-2,3-dihydrobenzoate (52).

Prepared from (*E*)-3-(4-methoxyphenyl)-1-phenyl-2-propen-1-one (1000 mg, 4.20 mmol), ethyl acetoacetate (0.48 mL, 3.82 mmol) and butylamine (0.49 mL, 4.96 mmol). Yield: method A 1255, (81%), method B 1053 mg, (68%); yellow oil.



**Elemental analysis** (%) calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{NO}_3$  ( $M = 405.53$ ): C, 77.01; H, 7.71; N, 3.45; found: C, 75.12; H, 7.55; N 3.52.

**IR**  $\nu_{\max}$  (film): 3268, 2930, 1645  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR** (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.03 (s, 1H), 7.47 – 7.29 (m, 5H), 7.19 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.76 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.64 (d,  $J = 2.9$  Hz, 1H), 4.23 (d,



$J = 6.7$  Hz, 1H), 4.19 – 3.97 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.51 – 3.27 (m, 2H), 3.14 (ddd,  $J = 16.8, 8.2, 2.9$  Hz, 1H), 2.91 (dd,  $J = 16.8, 1.8$  Hz, 1H), 1.79 – 1.59 (m, 2H), 1.57 – 1.38 (m, 2H), 1.19 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.00 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).

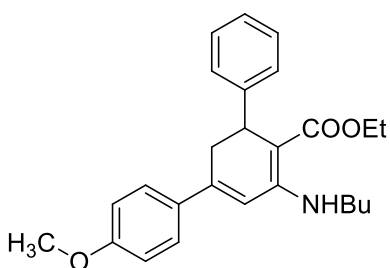
$^{13}\text{C}$  NMR (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.4, 157.6, 154.9, 146.3, 140.4, 137.9, 128.5, 128.5, 128.1, 125.8, 116.2, 113.2, 89.6, 58.7, 55.1, 42.6, 35.8, 35.2, 32.7, 20.1, 14.5, 13.8.

**Ethyl-6-butylamino-2-phenyl-4-(4-methoxyphenyl)-2,3-dihydrobenzoate (53).**

Prepared from (*E*)-1-(4-methoxyphenyl)-3-phenyl-2-propen-1-one (1000 mg, 4.20 mmol), ethyl acetoacetate (0.48 mL, 3.82 mmol) and butylamine (0.49 mL, 4.96 mmol).

Yield: 1131 mg, (73%); brown solid.

**Mp:** 75-76 °C.



**Elemental analysis (%)** calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{NO}_3$  ( $M = 405.53$ ): C, 77.01; H, 7.71; N, 3.45; found: C, 76.03; H, 7.57; N, 3.28.

**IR**  $\nu_{\text{max}}$  (film): 3264, 2957, 1643  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.08 (s, 1H), 7.37 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 7.42 – 7.09 (m, 5H), 6.88 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 6.60 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 4.28 (d,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 4.19 – 4.01 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.52 – 3.34 (m, 2H), 3.14 (ddd,  $J = 16.8, 8.2, 2.8$  Hz, 1H), 2.95 (dd,  $J = 16.8, 1.9$  Hz, 1H), 1.79 – 1.62 (m, 2H), 1.59 – 1.46 (m, 2H), 1.18 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.01 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).

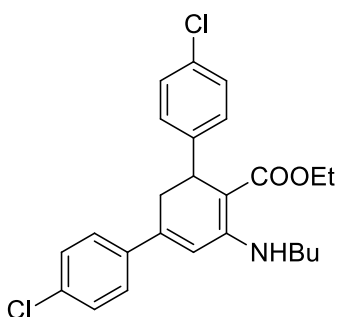
$^{13}\text{C}$  NMR (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.3, 160.0, 155.4, 146.0, 145.8, 132.6, 127.8, 127.2, 127.1, 125.6, 114.4, 113.9, 88.8, 58.5, 55.2, 42.6, 36.6, 34.9, 32.6, 20.1, 14.5, 13.8.

**Ethyl-6-butylamino-2,4-di-(4-chlorophenyl)-2,3-dihydrobenzoate (54).**

Prepared from (*E*)-1,3-bis(4-chlorophenyl)-2-propen-1-one (1000 mg, 3.61 mmol), ethyl acetoacetate (0.42 mL, 3.28 mmol) and butylamine (0.42 mL, 4.26 mmol). Yield:

1093 mg, (75%); yellow solid.

**Mp:** 94-95 °C.



**Elemental analysis (%)** calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{NO}_2$  ( $M = 444.39$ ): C, 67.57; H, 6.12; N, 3.15; found: C, 65.19; H, 6.10; N, 3.31.

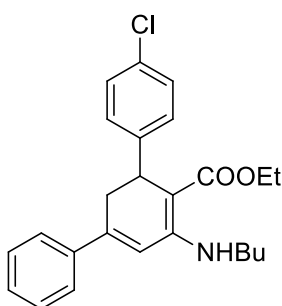
**IR**  $\nu_{\text{max}}$  (film): 3262, 2957, 1649  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.05 (s,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 7.31 (t,  $J = 5.4$  Hz, 4H), 7.18 (s, 4H), 6.63 (d,  $J = 2.9$  Hz, 1H), 4.25 (dd,  $J = 8.3, 1.6$  Hz, 1H), 4.16 – 4.00 (m, 2H), 3.51 – 3.33 (m, 2H), 3.14 (ddd,  $J = 16.7, 8.4, 2.9$  Hz, 1H), 2.82 (dd,  $J = 16.8, 1.7$  Hz, 1H), 1.68 (dq,  $J = 11.8, 6.5$  Hz, 2H), 1.56 – 1.41 (m, 2H), 1.17 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.00 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.1, 154.7, 144.6, 144.1, 138.5, 134.5, 131.4, 128.7, 128.5, 128.0, 127.0, 116.5, 89.0, 58.8, 42.6, 36.1, 34.9, 32.6, 20.1, 14.4, 13.8.

**Ethyl-6-butylamino-2-(4-chlorophenyl)-4-phenyl-2,3-dihydrobenzoate (55).**

Prepared from (*E*)-3-(4-chlorophenyl)-1-phenyl-2-propen-1-one (1000 mg, 4.12 mmol), ethyl acetoacetate (0.47 mL, 3.75 mmol) and butylamine (0.48 mL, 4.87 mmol). Yield: 1030 mg, (67%); yellow solid.



**Mp:** 73-74 °C.

**Elemental analysis (%)** calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{ClNO}_2$  ( $M = 409.95$ ): C, 73.25; H, 6.88; N, 3.42; found: C, 72.67; H, 6.79; N, 3.60.

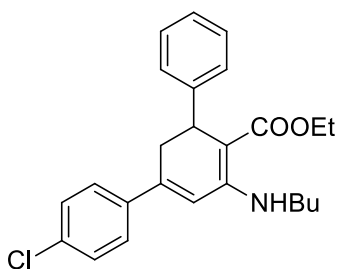
**IR**  $\nu_{\text{max}}$  (film): 3268, 2958, 1650  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.20 (s, 1H), 7.53 – 7.41 (m, 5H), 7.38 – 7.27 (m, 4H), 6.78 (d,  $J = 2.9$  Hz, 1H), 4.38 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 4.33 – 4.11 (m, 2H), 3.62 – 3.43 (m, 2H), 3.29 (ddd,  $J = 16.8, 8.4, 2.9$  Hz, 1H), 3.02 (dd,  $J = 16.8, 1.8$  Hz, 1H), 1.90 – 1.71 (m, 2H), 1.74 – 1.53 (m, 2H), 1.30 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.13 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.2, 155.0, 146.0, 144.3, 140.0, 131.2, 128.6, 128.6, 128.5, 127.9, 125.7, 116.1, 88.7, 58.7, 42.6, 36.2, 35.0, 32.6, 20.1, 14.4, 13.8.

**Ethyl-6-butylamino-2-phenyl-4-(4-chlorophenyl)-2,3-dihydrobenzoate (56).**

Prepared from (*E*)-1-(4-chlorophenyl)-3-phenyl-2-propen-1-one (1000 mg, 4.12 mmol), ethyl acetoacetate (0.47 mL, 3.75 mmol) and butylamine (0.48 mL, 4.87 mmol). Yield: method A 1436 mg, (85%); method B 1076 mg, (70%); yellow oil.

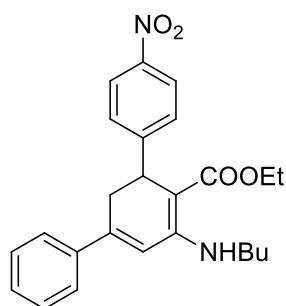


**Elemental analysis (%)** calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{ClNO}_2$  ( $M = 409.95$ ): C, 73.25; H, 6.88; N, 3.42; found: C, 70.93; H, 7.18; N, 4.13.

**IR**  $\nu_{\text{max}}$  (film): 3267, 2957, 1647  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.17 (s, 1H), 7.49 – 7.22 (m, 11H), 6.74 (d,  $J = 2.9$  Hz, 1H), 4.40 (dd,  $J = 8.3, 1.5$  Hz, 1H), 4.35 – 4.06 (m, 2H), 3.65 – 3.40 (m, 2H), 3.27 (ddd,  $J = 16.7, 8.3, 2.9$  Hz, 1H), 3.00 (dd,  $J = 16.8, 1.8$  Hz, 1H), 1.89 – 1.72 (m, 2H), 1.72 – 1.52 (m, 3H), 1.29 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.12 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.3, 154.7, 145.5, 144.8, 138.7, 134.3, 128.7, 127.9, 127.1, 127.1, 125.8, 116.5, 89.5, 58.7, 42.6, 36.6, 35.0, 32.7, 20.1, 14.4, 13.8.

**Ethyl-6-butylamino-2-(4-nitrophenyl)-4-phenyl-2,3-dihydrobenzoate (57).**

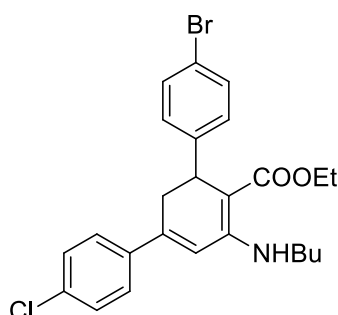
Prepared from (*E*)-3-(4-nitrophenyl)-1-phenyl-2-propen-1-one (1000 mg, 3.95 mmol), ethyl acetoacetate (0.45 mL, 3.59 mmol) and butylamine (0.46 mL, 4.67 mmol). Yield: 1087 mg, (72%); brown oil.

**Elemental analysis (%)** calcd for C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (M= 420.50): C, 71.41; H, 6.71; N, 6.66; found: C, 70.67; H, 6.61; N, 6.66.

**IR**  $\nu_{\max}$  (film): 3266, 2957, 1646 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9.11 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.49 – 7.30 (m, 8H), 6.69 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.37 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.18 – 3.97 (m, 2H), 3.51 – 3.35 (m, 2H), 3.24 (ddd, *J* = 16.9, 8.6, 2.9 Hz, 1H), 2.91 (dd, *J* = 16.9, 1.7 Hz, 1H), 1.78 – 1.63 (m, 2H), 1.59 – 1.44 (m, 2H), 1.16 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.01 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  169.9, 155.2, 154.0, 146.3, 145.9, 139.7, 128.9, 128.7, 128.0, 125.7, 123.3, 116.2, 87.8, 58.8, 42.6, 37.0, 34.6, 32.6, 20.1, 14.5, 13.8.

**Ethyl-6-butylamino-2-(4-bromophenyl)-4-(4-chlorophenyl)-2,3-dihydrobenzoate (58).**

Prepared from (*E*)-1-(4-chlorophenyl)-3-(4-bromophenyl)-2-propen-1-one (1000 mg, 3.11 mmol), ethyl acetoacetate (0.36 mL, 2.83 mmol) and butylamine (0.36 mL, 3.67 mmol). Yield: 1079 mg, (78%); yellow solid.

**Mp:** 112-113 °C.

**Elemental analysis (%)** calcd for C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>BrClNO<sub>2</sub> (M= 488.84): C, 61.42; H, 5.57; N, 2.87; found: C, 61.12; H,

5.42; N, 3.33.

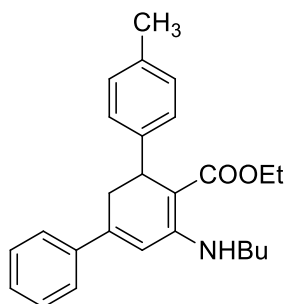
**IR**  $\nu_{\max}$  (film): 3266, 2957, 1646 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9.16 (s, 1H), 7.49 – 7.36 (m, 6H), 7.24 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.74 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 4.34 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.30 – 4.11 (m, 2H), 3.65 – 3.39 (m, 2H), 3.25 (ddd, *J* = 16.7, 8.4, 2.9 Hz, 1H), 2.94 (dd, *J* = 16.8, 1.7 Hz, 1H), 1.88 – 1.72 (m, 2H), 1.70 – 1.51 (m, 2H), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.11 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  170.1, 154.7, 144.6, 138.4, 134.5, 130.9, 128.9, 128.7, 127.0, 119.5, 116.5, 88.8, 58.8, 42.6, 36.2, 34.9, 32.6, 20.1, 14.5, 13.8.

**Ethyl-6-butylamino-2-(4-methylphenyl)-4-phenyl-2,3-dihydrobenzoate (59).**

Prepared from (*E*)-1-phenyl-3-(*p*-tolyl)-2-propen-1-one (1000 mg, 4.50 mmol), ethyl acetoacetate (0.52 mL, 4.09 mmol) and butylamine (0.53 mL, 5.32 mmol). Yield: method A 1322 mg, (83%), method B 1067 mg, (67%); yellow oil.



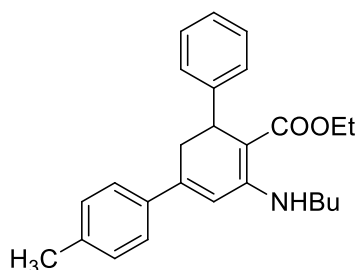
**Elemental analysis (%)** calcd for  $C_{26}H_{31}NO_2$  ( $M = 389.53$ ): C, 80.17; H, 8.02; N, 3.60; found: C, 78.10; H, 8.11; N, 4.09.

**IR**  $\nu_{\max}$  (film): 3265, 2956, 1647  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR** (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.06 (s, 1H), 7.48 – 7.26 (m, 5H), 7.18 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.02 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 6.65 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 4.26 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 4.21 – 3.95 (m, 2H), 3.47 – 3.31 (m, 2H), 3.16 (ddd,  $J = 16.8, 8.3, 3.0$  Hz, 1H), 2.95 (dd,  $J = 16.8, 1.7$  Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.77 – 1.59 (m, 2H), 1.59 – 1.38 (m, 2H), 1.20 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.01 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.4, 155.0, 146.3, 142.7, 140.4, 135.0, 128.6, 128.5, 128.5, 127.1, 125.8, 116.2, 89.5, 58.7, 42.6, 36.2, 35.1, 32.7, 20.9, 20.1, 14.5, 13.8.

#### Ethyl-6-butylamino-2-phenyl-4-(4-methylphenyl)-2,3-dihydrobenzoate (60).



Prepared from (*E*)-1-(*p*-tolyl)-3-phenyl-2-propen-1-one (1000 mg, 4.50 mmol), ethyl acetoacetate (0.52 mL, 4.09 mmol) and butylamine (0.53 mL, 5.32 mmol). Yield: 1074 mg, (65%); yellow oil.

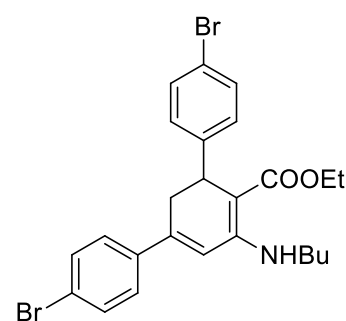
**Elemental analysis (%)** calcd for  $C_{26}H_{31}NO_2$  ( $M = 389.53$ ): C, 80.17; H, 8.02; N, 3.60; found: C, 80.04; H, 8.07; N, 3.73.

**IR**  $\nu_{\max}$  (film): 3263, 2954, 2926, 2866, 1641, 1571  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR** (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.08 (t,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 7.35 – 7.25 (m, 5H), 7.25 – 7.20 (m, 2H), 7.19 – 7.12 (m, 3H), 6.64 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 4.28 (dd,  $J = 8.2, 1.4$  Hz, 1H), 4.19 – 3.99 (m, 2H), 3.50 – 3.33 (m, 2H), 3.16 (ddd,  $J = 16.8, 8.3, 2.8$  Hz, 1H), 2.95 (dd,  $J = 16.8, 1.8$  Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.75 – 1.62 (m, 2H), 1.57 – 1.41 (m, 2H), 1.18 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.01 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.6, 155.4, 146.3, 146.1, 138.8, 137.5, 129.3, 128.0, 127.4, 125.9, 125.8, 115.5, 89.2, 58.8, 42.8, 36.8, 35.1, 32.8, 21.3, 20.3, 14.6, 14.0.

#### Ethyl-6-butylamino-2,4-di-(4-bromophenyl)-2,3-dihydrobenzoate (61).



Prepared from (*E*)-1,3-bis(4-bromophenyl)-2-propen-1-one (1000 mg, 2.73 mmol), ethyl acetoacetate (0.31 mL, 2.48 mmol) and butylamine (0.32 mL, 3.23 mmol). Yield: 1111 mg, (84 %); yellow solid.

**Mp**: 126-127  $^{\circ}\text{C}$ .

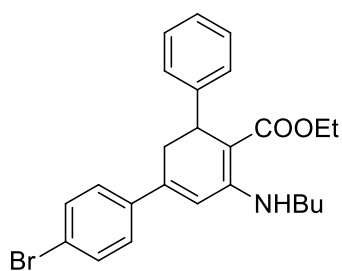
**Elemental analysis (%)** calcd for  $C_{25}H_{27}Br_2NO_2$  ( $M = 533.30$ ): C, 56.30; H, 5.10; N, 2.63; found: C, 56.33; H, 5.03; N, 2.68.

**IR**  $\nu_{\text{max}}$  (film): 2956, 2926, 1646, 1574  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR** (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.03 (bs, 1H), 7.47 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.32 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.22 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.11 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.62 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 4.21 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 4.16 – 3.95 (m, 2H), 3.49 – 3.32 (m, 2H), 3.22 – 3.04 (m, 1H), 2.81 (d,  $J = 16.6$  Hz, 1H), 1.76 – 1.56 (m, 2H), 1.55 – 1.39 (m, 2H), 1.16 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.99 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.3, 154.9, 144.9, 144.8, 139.1, 131.9, 131.1, 129.1, 127.5, 122.9, 119.7, 116.7, 89.1, 59.0, 42.9, 36.4, 35.0, 32.8, 20.3, 14.6, 14.0.

**Ethyl-6-butylamino-2-phenyl-4(4-bromophenyl)-2,3-dihydrobenzoate (62).**



Prepared from (*E*)-1-(4-bromophenyl)-3-phenyl-2-propen-1-one (1000 mg, 3.48 mmol), ethyl acetoacetate (0.40 mL, 3.17 mmol) and butylamine (0.41 mL, 4.12 mmol). Yield: 1210 mg, (84 %); yellow oil.

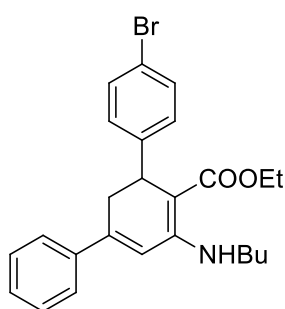
**Elemental analysis** (%) calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{BrNO}_2$  ( $M = 454.40$ ): C, 66.08; H, 6.21; N, 3.08; found: C, 66.04; H, 6.27; N, 3.02.

**IR**  $\nu_{\text{max}}$  (film): 2958, 2930, 1725, 1669  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR** (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.20 (t,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 7.62 – 7.54 (m, 3H), 7.46 – 7.22 (m, 8H), 6.77 (d,  $J = 2.9$  Hz, 1H), 4.42 (dd,  $J = 8.3, 1.5$  Hz, 1H), 4.32 – 4.12 (m, 2H), 3.63 – 3.44 (m, 2H), 3.28 (ddd,  $J = 16.7, 8.3, 2.9$  Hz, 1H), 3.01 (dd,  $J = 16.8, 1.8$  Hz, 1H), 1.88 – 1.75 (m, 3H), 1.69 – 1.55 (m, 2H), 1.30 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.14 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.4, 154.8, 145.6, 144.9, 139.2, 131.7, 128.0, 127.4, 127.2, 125.9, 122.6, 116.7, 89.6, 58.8, 42.8, 36.7, 35.1, 32.8, 20.2, 14.6, 14.0.

**Ethyl-6-butylamino-2-(4-bromophenyl)-4-phenyl-2,3-dihydrobenzoate (63).**



Prepared from (*E*)-3-(4-Bromophenyl)-1-phenyl-2-propen-1-one (1000 mg, 3.48 mmol), ethyl acetoacetate (0.40 mL, 3.17 mmol) and butylamine (0.41 mL, 4.12 mmol). Yield: 1152 mg, (80 %); yellow solid.

**Mp**: 85-86  $^{\circ}\text{C}$ .

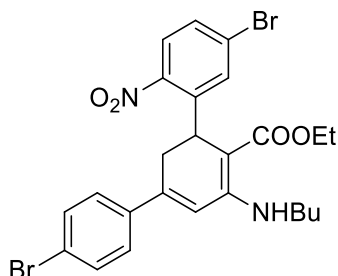
**Elemental analysis** (%) calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{BrNO}_2$  ( $M = 454.40$ ): C, 66.08; H, 6.21; N, 3.08; found: C, 66.13; H, 6.16; N, 3.14.

**IR**  $\nu_{\text{max}}$  (film): 2956, 2929, 1645, 1575  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR** (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.06 (s, 1H), 7.40 – 7.30 (m, 7H), 7.19 – 7.09 (m, 2H), 6.64 (d,  $J = 2.9$  Hz, 1H), 4.23 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 4.17 – 3.97 (m, 2H), 3.48 – 3.31 (m, 2H), 3.16 (ddd,  $J = 16.8, 8.4, 2.9$  Hz, 1H), 2.88 (dd,  $J = 16.8, 1.7$  Hz, 1H), 1.75 – 1.60 (m, 2H), 1.58 – 1.41 (m, 2H), 1.17 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.00 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.4, 155.2, 146.2, 145.0, 140.2, 131.1, 129.2, 128.8, 128.7, 125.9, 119.6, 116.3, 88.8, 58.9, 42.8, 36.4, 35.1, 32.8, 20.3, 14.6, 14.0.

**Ethyl-6-butylamino-2-(2-nitro-5-bromophenyl)-4-(4-bromophenyl)-2,3-dihydrobenzoate (64).**



Prepared from (*E*)-3-(5-bromo-2-nitrophenyl)-1-(4-bromophenyl)-2-propen-1-one (1000 mg, 2.43 mmol), ethyl acetoacetate (0.28 mL, 2.21 mmol) and butylamine (0.28 mL, 2.88 mmol). Yield: 844 mg, (66 %); yellow solid.

**Mp:** 145-146 °C.

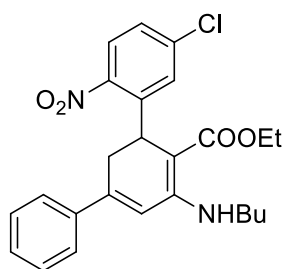
**Elemental analysis** (%) calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_4$  ( $M=578.29$ ): C, 51.92; H, 4.53; N, 4.84; found: C, 51.89; H, 4.48; N, 4.86.

**IR**  $\nu_{\text{max}}$  (film): 2957, 2929, 2869, 1648, 1576, 1521  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR** (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.02 (s, 1H), 7.62 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.54 – 7.43 (m, 2H), 7.41 – 7.32 (m, 2H), 7.27 (d,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 6.70 (d,  $J = 2.9$  Hz, 1H), 4.67 (dd,  $J = 9.8, 1.4$  Hz, 1H), 4.00 – 3.86 (m, 2H), 3.43 (dt,  $J = 11.4, 6.4$  Hz, 3H), 3.24 (ddd,  $J = 17.6, 9.8, 2.9$  Hz, 2H), 2.91 (dd,  $J = 17.6, 1.6$  Hz, 1H), 1.73 – 1.62 (m, 2H), 1.58 – 1.38 (m, 2H), 1.09 – 0.92 (m, 6H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.0, 155.1, 145.0, 143.2, 142.0, 139.0, 133.1, 132.3, 130.6, 127.8, 127.5, 125.8, 123.6, 116.6, 88.5, 59.4, 43.1, 33.7, 33.1, 32.4, 20.5, 14.5, 14.3.

**Ethyl-6-butylamino-2-(2-nitro-5-chlorophenyl)-4-phenyl-2,3-dihydrobenzoate (65).**



Prepared from (*E*)-3-(5-chloro-2-nitrophenyl)-1-phenyl-2-propen-1-one (1000 mg, 3.48 mmol), ethyl acetoacetate (0.40 mL, 3.16 mmol) and butylamine (0.41 mL, 4.11 mmol). Yield: 935 mg, (65 %); yellow solid.

**Mp:** 146-147 °C.

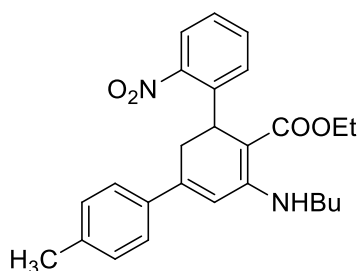
**Elemental analysis** (%) calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_4$  ( $M=454.95$ ): C, 66.00; H, 5.98; N, 6.16; found: C, 66.05; H, 5.92; N, 6.12.

**IR**  $\nu_{\text{max}}$  (film): 2957, 2929, 2868, 1646, 1573, 1520  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR** (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.04 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.45 – 7.31 (m, 6H), 7.21 (dd,  $J = 8.6, 2.3$  Hz, 1H), 6.71 (d,  $J = 2.9$  Hz, 1H), 4.71 (dd,  $J = 9.8, 1.4$  Hz, 1H), 3.94 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.55 – 3.39 (m, 2H), 3.31 – 3.17 (m, 1H), 2.99 (dd,  $J = 17.6, 1.6$  Hz, 1H), 1.82 – 1.63 (m, 2H), 1.57 – 1.39 (m, 2H), 1.00 (dt,  $J = 9.4, 7.2$  Hz, 6H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169.8, 155.6, 147.7, 146.1, 143.2, 139.9, 138.7, 130.0, 129.1, 128.9, 127.2, 126.0, 125.4, 116.0, 88.0, 59.1, 42.8, 33.5, 32.8, 32.2, 20.3, 14.2, 14.0.

**Ethyl-6-butylamino-2-(2-nitrophenyl)-4-(4-methylphenyl)-2,3-dihydrobenzoate (66).**



Prepared from (*E*)-3-(2-nitrophenyl)-1-(4-methylphenyl)-2-propen-1-one (1000 mg, 3.74 mmol), ethyl acetoacetate (0.43 mL, 3.40 mmol) and butylamine (0.44 mL, 4.42 mmol). Yield: 990 mg, (67 %); yellow solid.

**Mp:** 95-96 °C.

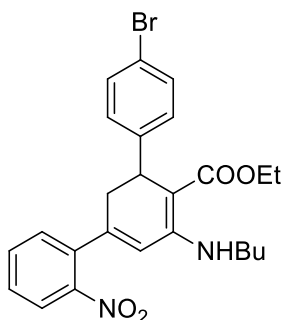
**Elemental analysis (%)** calcd for C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (M= 434.53): C, 71.87; H, 6.96; N, 6.45; found: C, 71.82; H, 7.03; N, 6.41.

**IR**  $\nu_{\text{max}}$  (film): 2956, 2927, 2868, 1643, 1574, 1520 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9.01 (s, 1H), 7.71 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.46 – 7.27 (m, 4H), 7.24 – 7.19 (m, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.68 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.68 (dd, *J* = 9.7, 1.5 Hz, 1H), 3.92 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.41 (dt, *J* = 13.2, 6.8 Hz, 2H), 3.24 (dd, *J* = 7.8, 2.9 Hz, 1H), 3.01 (dd, *J* = 17.5, 1.6 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.70 – 1.57 (m, 2H), 1.55 – 1.38 (m, 2H), 1.04 – 0.90 (m, 6H).

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  170.0, 155.7, 149.4, 146.2, 140.9, 139.2, 137.1, 132.3, 130.0, 129.5, 126.8, 125.9, 123.7, 115.1, 88.7, 58.9, 42.8, 33.7, 32.8, 32.0, 21.4, 20.3, 14.2, 14.0.

**Ethyl-6-butylamino-2-(4-bromophenyl)-4-(2-nitrophenyl)-2,3-dihydrobenzoate (67).**



Prepared from (*E*)-1-(2-nitrophenyl)-3-(4-bromophenyl)-2-propen-1-one (1000 mg, 3.01 mmol), ethyl acetoacetate (0.35 mL, 2.74 mmol) and butylamine (0.35 mL, 3.56 mmol). Yield: 1163 mg, (85 %); orange solid.

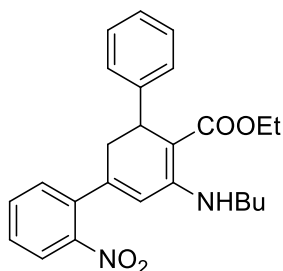
**Mp:** 92-93 °C.

**Elemental analysis (%)** calcd for C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (M= 499.40): C, 60.13; H, 5.45; N, 5.61; found: C, 60.06; H, 5.48; N, 5.64.

**IR**  $\nu_{\text{max}}$  (film): 2957, 2929, 2870, 1652, 1578, 1526 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9.01 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.86 (dd, *J* = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 7.44 – 7.35 (m, 3H), 7.15 – 7.08 (m, 2H), 6.83 (dd, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 6.31 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.20 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.15 – 3.96 (m, 2H), 3.41 – 3.18 (m, 3H), 2.46 (dd, *J* = 16.7, 1.7 Hz, 1H), 1.71 – 1.55 (m, 2H), 1.55 – 1.34 (m, 2H), 1.15 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.98 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  170.3, 154.4, 148.0, 144.4, 143.7, 136.8, 133.0, 131.1, 129.9, 129.3, 128.8, 124.3, 119.8, 119.2, 89.1, 59.0, 43.0, 37.0, 36.5, 32.9, 20.2, 14.6, 14.0.

**Ethyl-6-butylamino-2-phenyl-4-(2-nitrophenyl)-2,3-dihydrobenzoate (68).**

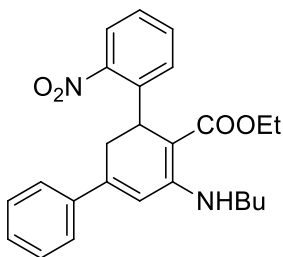
Prepared from (*E*)-1-(2-nitrophenyl)-3-phenyl-2-propen-1-one (1000 mg, 3.95 mmol), ethyl acetoacetate (0.45 mL, 3.59 mmol) and butylamine (0.46 mL, 4.67 mmol). Yield: 1253 mg, (83 %); brown oil.

**Elemental analysis (%)** calcd for  $C_{25}H_{28}N_2O_4$  ( $M=420.50$ ): C, 71.41; H, 6.71; N, 6.66; found: C, 71.37; H, 6.73; N, 6.62.

**IR**  $\nu_{\max}$  (film): 2957, 2925, 2868, 1675, 1586, 1524  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR** (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.05 (s,  $J=5.2$  Hz, 1H), 7.88 (dd,  $J=7.8, 1.6$  Hz, 1H), 7.54 – 7.35 (m, 3H), 7.34 – 7.30 (m, 2H), 7.27 – 7.18 (m, 2H), 6.83 (dd,  $J=7.4, 1.7$  Hz, 1H), 6.35 (d,  $J=3.0$  Hz, 1H), 4.29 (dd,  $J=8.2, 1.5$  Hz, 1H), 4.22 – 3.98 (m, 2H), 3.44 – 3.23 (m, 3H), 2.56 (dd,  $J=16.6, 1.7$  Hz, 1H), 1.77 – 1.58 (m, 2H), 1.58 – 1.40 (m, 2H), 1.19 (t,  $J=7.1$  Hz, 3H), 1.02 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.4, 154.5, 148.0, 145.2, 143.7, 137.0, 132.9, 129.9, 128.6, 128.1, 127.5, 126.1, 124.1, 119.3, 89.6, 58.9, 43.0, 37.2, 36.8, 32.9, 20.2, 14.6, 14.0.

**Ethyl-6-butylamino-2-(2-nitrophenyl)-4-phenyl-2,3-dihydrobenzoate (69).**

Prepared from (*E*)-3-(2-nitrophenyl)-1-phenyl-2-propen-1-one (1000 mg, 3.95 mmol), ethyl acetoacetate (0.45 mL, 3.59 mmol) and butylamine (0.46 mL, 4.67 mmol). Yield: 1117 mg, (74 %); yellow solid.

**Mp:** 133-134  $^{\circ}\text{C}$ .

**Elemental analysis (%)** calcd for  $C_{25}H_{28}N_2O_4$  ( $M=420.50$ ): C, 71.41; H, 6.71; N, 6.66; found: C, 71.46; H, 6.74; N, 6.61.

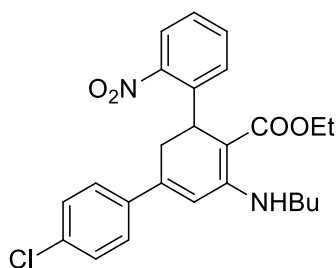
**IR**  $\nu_{\max}$  (film): 1653, 1600, 1580  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR** (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.05 (s, 1H), 7.75 (dd,  $J=8.0, 1.2$  Hz, 1H), 7.48 – 7.31 (m, 8H), 7.25 (dd,  $J=7.0, 1.7$  Hz, 1H), 6.73 (d,  $J=2.9$  Hz, 1H), 4.72 (dd,  $J=9.7, 1.4$  Hz, 1H), 4.03 – 3.84 (m, 2H), 3.52 – 3.37 (m, 2H), 3.30 (ddd,  $J=17.5, 9.8, 2.9$  Hz, 2H), 3.05 (dd,  $J=17.5, 1.6$  Hz, 1H), 1.77 – 1.62 (m, 2H), 1.60 – 1.41 (m, 2H), 1.02 (q,  $J=7.1$  Hz, 6H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.0, 155.5, 149.5, 146.2, 140.8, 140.1, 132.4, 120.0, 129.0, 128.8, 126.8, 126.0, 123.8, 116.0, 88.9, 59.0, 42.8, 33.8, 32.8, 32.0, 20.3, 14.2, 14.0.



**Ethyl-6-butylamino-2-(2-nitrophenyl)-4-(4-chlorophenyl)-2,3-dihydrobenzoate (70).**



Prepared from (*E*)-1-(4-chlorophenyl)-3-(2-nitrophenyl)-2-propen-1-one (1000 mg, 3.48 mmol), ethyl acetoacetate (0.40 mL, 3.16 mmol) and butylamine (0.41 mL, 4.11 mmol). Yield: 1136 mg, (79 %); orange solid.

**Mp:** 55-56 °C.

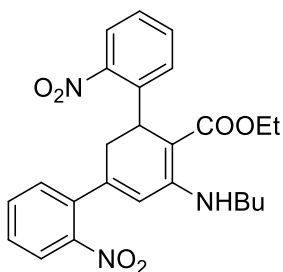
**Elemental analysis (%)** calcd for C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (M= 454.95): C, 66.00; H, 5.98; N, 6.16; found: C, 66.08; H, 5.94; N, 6.13.

**IR**  $\nu_{\text{max}}$  (film): 2959, 2928, 2869, 1724, 1677, 1527 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9.02 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.44 – 7.37 (m, 2H), 7.37 – 7.31 (m, 3H), 7.28 – 7.20 (m, 1H), 6.71 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 4.71 (dd, *J* = 9.7, 1.5 Hz, 1H), 4.04 – 3.83 (m, 2H), 3.55 – 3.35 (m, 2H), 3.26 (ddd, *J* = 17.5, 9.8, 2.9 Hz, 1H), 2.99 (dd, *J* = 17.5, 1.6 Hz, 1H), 1.77 – 1.58 (m, 2H), 1.50 (m, 2H), 1.07 – 0.96 (m, 6H).

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  169.9, 155.2, 149.5, 144.8, 140.6, 138.4, 134.9, 132.4, 129.8, 129.0, 127.2, 126.9, 123.9, 116.3, 89.1, 59.0, 42.8, 33.7, 32.8, 32.0, 20.3, 14.2, 14.0.

**Ethyl-6-butylamino-2,4-di(2-nitrophenyl)-2,3-dihydrobenzoate (71).**



Prepared from (*E*)-1,3-bis(2-nitrophenyl)-2-propen-1-one (1000 mg, 3.35 mmol), ethyl acetoacetate (0.39 mL, 3.05 mmol) and butylamine (0.39 mL, 3.96 mmol). Yield: 880 mg, (62 %); brown solid.

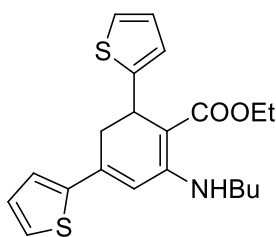
**Mp:** 139-140 °C.

**Elemental analysis (%)** calcd for C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> (M= 465.50): C, 64.50; H, 5.85; N, 9.03; found: C, 64.47; H, 5.85; N, 9.06.

**IR**  $\nu_{\text{max}}$  (film): 2957, 2930, 2868, 1653, 1577, 1519 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9.00 (s, 1H), 8.10 (dd, *J* = 8.2, 1.0 Hz, 1H), 7.84 (dd, *J* = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 7.79 – 7.68 (m, 2H), 7.65 – 7.56 (m, 1H), 7.55 – 7.37 (m, 5H), 7.35 – 7.27 (m, 1H), 7.04 (dd, *J* = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 6.35 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.68 (dd, *J* = 9.9, 1.3 Hz, 1H), 4.01 – 3.75 (m, 2H), 3.43 – 3.21 (m, 3H), 2.66 (dd, *J* = 17.8, 1.5 Hz, 1H), 1.68 – 1.51 (m, 4H), 1.51 – 1.34 (m, 3H), 1.07 – 0.89 (m, 7H).

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  169.9, 154.5, 149.4, 148.0, 144.1, 140.4, 136.5, 133.0, 132.4, 130.3, 129.9, 129.0, 127.1, 124.5, 124.0, 118.8, 88.8, 59.1, 42.9, 35.5, 32.8, 32.1, 30.4, 20.2, 14.0.

**Ethyl-6-butylamino-2,4-di-(thiophen-2-yl)-2,3-dihydrobenzoate (72).**

Prepared from (*E*)-1,3-bis(thiophen-2-yl)-2-propen-1-one (1000 mg, 4.54 mmol), ethyl acetoacetate (0.52 mL, 4.13 mmol) and butylamine (0.53 mL, 5.36 mmol). Yield: 1088 mg, (68 %); brown solid.

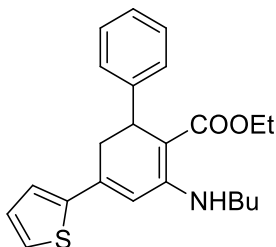
**Mp:** 67–68 °C.

**Elemental analysis** (%) calcd for C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (M= 387.56): C, 65.08; H, 6.50; N, 3.61; found: C, 65.02; H, 6.57; N, 3.64.

**IR**  $\nu_{\text{max}}$  (film): 2958, 2928, 1638, 1567 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.98 (s, 1H), 7.34 (dd, *J* = 5.1, 0.8 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 5.1, 3.8 Hz, 1H), 7.01 (dd, *J* = 4.6, 1.7 Hz, 1H), 6.87 – 6.79 (m, 2H), 6.66 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.54 (dd, *J* = 6.7, 2.1 Hz, 1H), 4.19 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.43 – 3.26 (m, 2H), 3.15 (dd, *J* = 16.7, 2.3 Hz, 1H), 3.04 (ddd, *J* = 16.7, 6.8, 2.5 Hz, 1H), 1.73 – 1.57 (m, 2H), 1.57 – 1.39 (m, 2H), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 4H), 0.99 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  169.7, 154.3, 150.2, 144.0, 139.8, 128.0, 126.5, 126.0, 125.7, 123.0, 122.5, 113.6, 90.5, 58.8, 42.5, 34.7, 32.6, 32.6, 20.0, 14.6, 13.8.

**Ethyl-6-butylamino-2-phenyl-4-(thiophen-2-yl)-2,3-dihydrobenzoate (73).**

Prepared from (*E*)-3-phenyl-1-(thiophen-2-yl)-2-propen-1-one (1000 mg, 4.67 mmol), ethyl acetoacetate (0.54 mL, 4.24 mmol) and butylamine (0.55 mL, 5.52 mmol). Yield: 1132 mg, (70%); yellow oil.

**Elemental analysis** (%) calcd for C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>2</sub>S (M= 381.53): C, 72.40; H, 7.13; N, 3.67; found: C, 72.46; H, 7.11; N, 3.64.

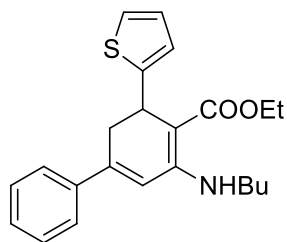
**IR**  $\nu_{\text{max}}$  (film): 2958, 2918, 1739, 1641 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9.04 (bs, 1H), 7.28 – 7.20 (m, 4H), 7.20 – 7.12 (m, 3H), 7.04 – 6.98 (m, 1H), 6.70 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.27 (dd, *J* = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 4.17 – 3.97 (m, 2H), 3.46 – 3.31 (m, 2H), 3.13 (ddd, *J* = 16.8, 8.1, 2.7 Hz, 1H), 2.98 (dd, *J* = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 1.76 – 1.61 (m, 2H), 1.57 – 1.44 (m, 2H), 1.17 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.01 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  170.6, 155.3, 146.3, 144.6, 139.7, 128.3, 127.6, 126.7, 126.2, 125.9, 114.3, 89.8, 59.1, 43.0, 36.9, 35.3, 33.1, 20.6, 14.9, 14.3.

**Ethyl-6-butylamino-2-(thiophen-2-yl)-4-phenyl-2,3-dihydrobenzoate (74).**

Prepared from (*E*)-1-phenyl-3-(thiophen-2-yl)-2-propen-1-one (1000 mg, 4.67 mmol), ethyl acetoacetate (0.54 mL, 4.24 mmol) and butylamine (0.55 mL, 5.52 mmol). Yield: 1084 mg, (67 %); brown oil.



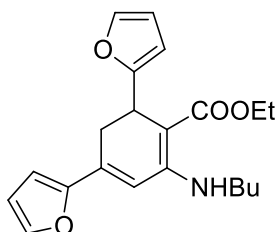
**Elemental analysis** (%) calcd for  $C_{23}H_{27}NO_2S$  ( $M = 381.53$ ): C, 72.40; H, 7.13; N, 3.67; found: C, 72.43; H, 7.21; N, 3.62.

**IR**  $\nu_{\max}$  (film): 2956, 2928, 2868, 1720, 1664  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR** (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.01 (s, 1H), 7.59 – 7.46 (m, 2H), 7.45 – 7.35 (m, 3H), 7.01 (dd,  $J = 4.7, 1.6$  Hz, 1H), 6.88 – 6.79 (m, 2H), 6.64 (s, 1H), 4.57 (t,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 4.20 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.46 – 3.28 (m, 2H), 3.16 – 3.03 (m, 2H), 1.73 – 1.58 (m, 2H), 1.56 – 1.38 (m, 2H), 1.30 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.98 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.5, 155.0, 150.8, 147.3, 140.7, 129.2, 129.1, 127.6, 126.5, 126.5, 123.7, 122.9, 116.5, 90.9, 59.3, 43.1, 35.5, 33.3, 33.1, 20.6, 15.2, 14.4.

#### Ethyl-6-butylamino-2,4-di-(furan-2-yl)-2,3-dihydrobenzoate (75).



Prepared from (*E*)-1,3-bis(furan-2-yl)-2-propen-1-one (1000 mg, 5.31 mmol), ethyl acetoacetate (0.61 mL, 4.83 mmol) and butylamine (0.62 mL, 6.28 mmol). Yield: 1202 mg, (70 %); yellow solid.

**Mp**: 83–84  $^{\circ}\text{C}$ .

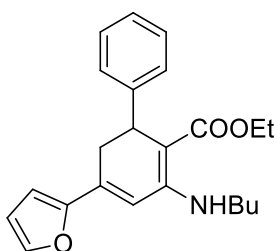
**Elemental analysis** (%) calcd for  $C_{21}H_{25}NO_4$  ( $M = 355.43$ ): C, 70.96; H, 7.09; N, 3.94; found: C, 70.91; H, 7.13; N, 3.96.

**IR**  $\nu_{\max}$  (film): 2956, 2928, 2869, 1640, 1574  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR** (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.02 (s, 1H), 7.42 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.24 – 7.21 (m, 1H), 6.70 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 6.54 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1H), 6.43 (dd,  $J = 3.4, 1.8$  Hz, 1H), 6.16 (dd,  $J = 3.2, 1.9$  Hz, 1H), 5.87 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 4.29 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 4.13 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.42 – 3.25 (m, 2H), 3.02 (dd,  $J = 16.6, 1.8$  Hz, 1H), 2.75 (ddd,  $J = 16.6, 7.4, 2.7$  Hz, 1H), 1.72 – 1.56 (m, 2H), 1.52 – 1.38 (m, 2H), 1.22 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.96 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.1, 158.6, 155.2, 153.3, 143.7, 140.9, 134.6, 112.1, 111.8, 110.3, 110.0, 105.0, 87.1, 58.9, 42.8, 32.7, 31.0, 29.1, 20.3, 14.8, 14.0.

#### Ethyl-6-butylamino-2-phenyl-4(furan-2-yl)-2,3-dihydrobenzoate (76).



Prepared from (*E*)-3-phenyl-1-(furan-2-yl)-2-propen-1-one (1000 mg, 5.04 mmol), ethyl acetoacetate (0.58 mL, 4.59 mmol) and butylamine (0.59 mL, 5.96 mmol). Yield: 1225 mg, (73%); yellow solid.

**Mp**: 100–101  $^{\circ}\text{C}$ .

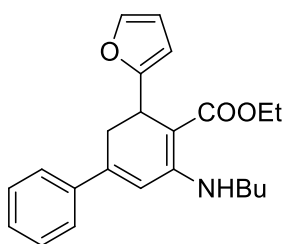
**Elemental analysis** (%) calcd for  $C_{23}H_{27}NO_3$  ( $M = 365.47$ ): C, 75.59; H, 7.45; N, 3.83; found: C, 75.63; H, 7.48; N, 3.81.

**IR**  $\nu_{\max}$  (film): 2955, 2928, 2868, 1639, 1573  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR** (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.04 (s, 1H), 7.40 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 7.23 – 7.05 (m, 5H), 6.78 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 6.43 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1H), 6.39 (dd,  $J = 3.4, 1.8$  Hz, 1H), 4.22 (dd,  $J = 8.2, 1.5$  Hz, 1H), 4.12 – 3.95 (m, 2H), 3.45 – 3.33 (m, 2H), 2.98 (ddd,  $J = 16.6, 8.3, 2.7$  Hz, 1H), 2.77 (dd,  $J = 16.7, 1.8$  Hz, 1H), 1.71 – 1.57 (m, 2H), 1.53 – 1.37 (m, 2H), 1.13 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.97 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.3, 155.1, 153.4, 146.0, 143.6, 134.1, 128.0, 127.37, 125.9, 112.3, 112.0, 110.2, 89.3, 58.8, 42.8, 36.3, 32.8, 32.4, 20.3, 14.7, 14.0.

**Ethyl-6-butylamino-2-(furan-2-yl)-4-phenyl-2,3-dihydrobenzoate (77).**



Prepared from (*E*)-1-phenyl-3-(furan-2-yl)-2-propen-1-one (1000 mg, 5.04 mmol), ethyl acetoacetate (0.58 mL, 4.59 mmol) and butylamine (0.59 mL, 5.96 mmol). Yield: 1141 mg, (68 %); brown oil.

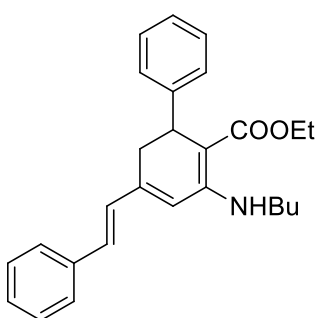
**Elemental analysis** (%) calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_3$  ( $M = 365.47$ ): C, 75.59; H, 7.45; N, 3.83; found: C, 75.63; H, 7.47; N, 3.86.

**IR**  $\nu_{\text{max}}$  (film): 2957, 2930, 2869, 1720, 1667  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR** (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.02 (s, 1H), 7.53 – 7.12 (m, 6H), 6.54 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 6.17 (dd,  $J = 3.1, 1.8$  Hz, 1H), 5.88 (d,  $J = 3.1$  Hz, 1H), 4.32 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 4.20 – 4.09 (m, 2H), 3.40 – 3.29 (m, 2H), 3.18 (dd,  $J = 16.8, 1.8$  Hz, 1H), 2.90 (ddd,  $J = 16.8, 7.4, 2.9$  Hz, 1H), 1.70 – 1.55 (m, 2H), 1.51 – 1.36 (m, 2H), 1.23 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.96 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.3, 158.7, 155.3, 147.0, 140.9, 140.4, 128.7, 126.9, 126.1, 115.8, 110.0, 105.1, 87.2, 58.9, 42.7, 32.8, 31.8, 31.5, 20.2, 14.8, 14.0.

**Ethyl 6-butylamino-2-phenyl-4-styryl-2,3-dihydrobenzoate (78).**



Prepared from (1*E*, 4*E*)-1,5-diphenylpenta-1,4-dien-3-one (1181 mg, 5.04 mmol), ethyl acetoacetate (0.58 mL, 4.59 mmol) and butylamine (0.59 mL, 5.96 mmol). Yield: method A 1290 mg, (70 %); yellow solid.

**Mp**: 96-97  $^{\circ}\text{C}$ .

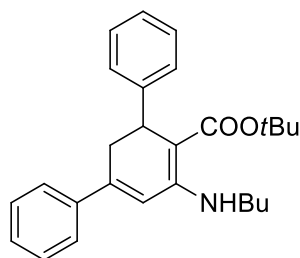
**Elemental analysis** (%) calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_3$  ( $M = 401.54$ ): C, 80.76; H, 7.78; N, 3.49; found: C, 80.95; H, 7.65; N, 3.65.

**IR**  $\nu_{\text{max}}$  (film): 3263, 2956, 2930, 1640, 1564, 1444, 1218, 1076  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$ -NMR** (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.00 (t,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 7.45 (d,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 7.37-7.12 (m, 8H), 6.92 (d,  $J = 16.1$  Hz, 1H), 6.76 (d,  $J = 16.1$  Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.28 (dd,  $J = 7.2, 2.6$  Hz, 1H), 4.17-4.02 (m, 2H), 3.45-3.30 (m, 2H), 2.98-2.89 (m, 2H), 1.73-1.62 (m, 2H), 1.57-1.42 (m, 2H), 1.19 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.98 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C}$ -NMR** (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.6, 155.3, 146.6, 144.5, 137.0, 132.2, 130.2, 129.1, 128.6, 128.3, 127.6, 127.2, 126.2, 120.2, 90.9, 59.1, 43.0, 36.8, 33.1, 31.7, 20.6, 14.9, 14.3.

***t*-Butyl-2-(butylamino)-2,4-diphenyl-2,3-dihydrobenzoate (79).**



Prepared from (*E*)-1,3-diphenylpropenone (1000 mg, 4.80 mmol), *tert*-butyl acetoacetate (0.72 mL, 4.36 mmol) and butylamine (0.56 mL, 5.67 mmol). Yield: method A 1496 mg, (85%); yellow solid.

**Mp:** 88-89 °C.

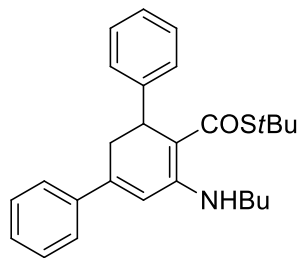
**Elemental analysis** (%) calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{NO}_2$  ( $M = 403.56$ ): C, 80.36; H, 8.24; N, 3.47; found: C, 80.12; H, 8.07; N, 3.59.

**IR**  $\nu_{\text{max}}$  (film): 3256, 2959, 2930, 1646, 1575, 1453, 1290, 1163, 1077  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR** (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.95 (t,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 7.11-7.36 (m, 10H), 6.64 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 4.20 (dd,  $J = 8.2, 1.3$  Hz, 1H), 3.43-3.31 (m, 2H), 3.16 (ddd,  $J = 16.8, 8.2, 2.8$  Hz, 1H), 2.90 (dd,  $J = 16.8, 1.3$  Hz, 1H), 1.71-1.60 (m, 2H), 1.52-1.43 (m, 2H), 1.35 (s, 9H), 0.99 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 63 MHz)  $\delta$  170.9, 155.5, 146.7, 146.3, 140.8, 128.9, 128.4, 128.3, 127.7, 126.3, 126.2, 116.7, 89.7, 59.1, 43.1, 37.1, 35.6, 33.1, 20.6, 14.9, 14.3.

***S*-*t*-butyl-6-butylamino-2,4-diphenyl-2,3-dihydrobenzoate (80).**



Prepared from (*E*)-1,3-diphenylpropenone (1000 mg, 4.80 mmol), *S*-*tert*-butyl thioacetoacetate (0.76 mL, 4.36 mmol) and butylamine (0.56 mL, 5.67 mmol). Yield: method A 1372 mg, (75%); yellow solid.

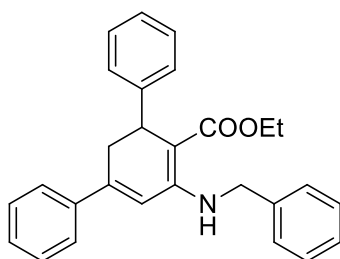
**Mp:** 134-135 °C.

**Elemental analysis** (%) calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{NOS}$  ( $M = 419.62$ ): C, 77.28; H, 7.93; N, 3.34; S, 7.64; found: C, 77.45; H, 7.87; N, 3.46; S, 7.51.

**IR**  $\nu_{\text{max}}$  (film): 3401, 2959, 2871, 1633, 1565, 1434, 1360, 1189, 1157, 1072  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR** (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.33 (t,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 7.32-7.15 (m, 10H), 6.62 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 4.34 (dd,  $J = 7.4, 1.9$  Hz, 1H), 3.47-3.37 (m, 2H), 3.19 (ddd,  $J = 16.7, 7.4, 2.8$  Hz, 1H), 2.96 (dd,  $J = 16.7, 1.9$  Hz, 1H), 1.75-1.68 (m, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.53-1.45 (m, 2H), 1.01 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 63 MHz)  $\delta$  14.3, 14.9, 20.6, 33.1, 35.6, 37.1, 43.1, 59.1, 89.7, 116.7, 126.2, 126.3, 127.7, 128.3, 128.4, 128.9, 140.8, 146.3, 146.7, 155.5, 170.9.

**Ethyl-6-benzylamino-2,4-diphenyl-2,3-dihydrobenzoate (81).**

Prepared from (*E*)-1,3-diphenylpropenone (1000 mg, 4.80 mmol), ethyl acetoacetate (0.55 mL, 4.36 mmol) and benzylamine (1.62 mL, 5.67 mmol). Yield: method A 1393 mg, (78 %); yellow solid.

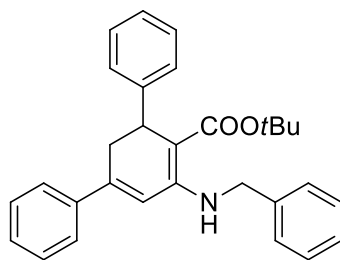
**Mp:** 154-155 °C.

**Elemental analysis (%)** calcd for C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>2</sub> (M= 409.52): C, 82.12; H, 6.65; N, 3.42; found: C, 82.06; H, 6.69; N, 3.38.

**IR**  $\nu_{\max}$  (film): 3265, 3023, 2976, 2928, 1642, 1567 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9.44 (s, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 4.5 Hz, 4H), 7.36 – 7.21 (m, 11H), 7.20 – 7.14 (m, 1H), 6.60 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.64 (dd, *J* = 6.1, 1.6 Hz, 2H), 4.30 (dd, *J* = 8.1, 1.1 Hz, 1H), 4.21 – 3.99 (m, 2H), 3.16 (ddd, *J* = 16.9, 8.4, 2.9 Hz, 1H), 2.94 (dd, *J* = 16.9, 1.8 Hz, 1H), 1.18 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  170.6, 155.1, 146.4, 145.7, 140.3, 139.5, 128.9, 128.7, 128.6, 128.1, 127.4, 127.4, 127.1, 126.0, 126.0, 116.5, 90.8, 59.0, 47.0, 36.9, 35.3, 14.6.

***t*-Butyl 2-benzylamino-2,4-diphenyl-2,3-dihydrobenzoate (82).**

Prepared from (*E*)-1,3-diphenylpropenone (1000 mg, 4.80 mmol), *tert*-butyl acetoacetate (0.72 mL, 4.36 mmol) and benzylamine (1.62 mL, 5.67 mmol). Yield: method A 1526 mg, (80 %); yellow solid.

**Mp:** 111-112 °C.

**Elemental analysis (%)** calcd for C<sub>30</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>2</sub> (M= 437.57): C, 82.35; H, 7.14; N, 3.20; found: C, 82.12; H, 7.04; N, 3.32.

**IR**  $\nu_{\max}$  (film): 3271, 3023, 2974, 1645, 1574, 1452, 1365, 1291, 1236, 1160, 1077 cm<sup>-1</sup>.

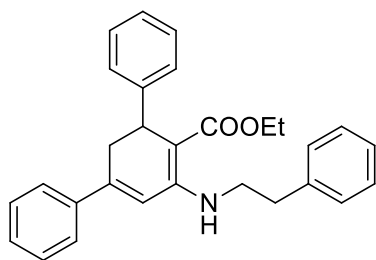
**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9.38 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.42-7.14 (m, 15H), 6.58 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.64-4.54 (m, 2H), 4.22 (dd, *J* = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 3.14 (ddd, *J* = 16.9, 8.2, 2.7 Hz, 1H), 2.90 (dd, *J* = 16.9, 1.7 Hz, 1H), 1.37 (s, 9H).

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  170.9, 154.8, 146.5, 145.8, 140.6, 140.2, 129.2, 128.9, 128.8, 128.3, 127.7, 127.6, 127.3, 126.3, 126.1, 116.9, 92.9, 78.9, 47.2, 37.9, 35.4, 28.9.

**Ethyl-6-phenethylamino-2,4-diphenyl-2,3-dihydrobenzoate (83).**

Prepared from (*E*)-1,3-diphenylpropenone (1000 mg, 4.80 mmol), ethyl acetoacetate (0.55 mL, 4.36 mmol) and phenethylamine (0.71 mL, 5.67 mmol). Yield: 1606 mg, (79 %); yellow solid.

**Mp:** 132-133 °C.



**Elemental analysis** (%) calcd for  $C_{29}H_{29}NO_2$  ( $M=423.55$ ): C, 82.24; H, 6.90; N, 3.31; found: C, 82.21; H, 6.84; N, 3.36.

**IR**  $\nu_{\max}$  (film): 3251, 2984, 2938, 1636, 1616, 1565  $cm^{-1}$ .

**$^1H$  NMR** (250 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9.18 (s,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 7.43 – 7.26 (m, 12H), 7.26 – 7.10 (m, 5H), 6.52 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 4.27 (dd,  $J = 8.3, 1.4$  Hz, 1H), 4.18 – 3.99 (m, 2H), 3.71 – 3.59 (m, 2H), 3.15 (ddd,  $J = 16.8, 8.4, 2.9$  Hz, 1H), 2.98 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.95 – 2.87 (m, 1H), 1.18 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

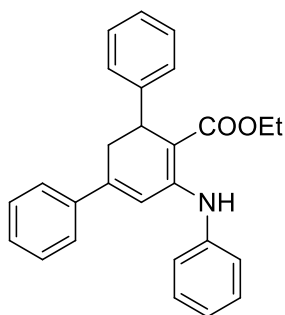
**$^{13}C$  NMR** (63 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  170.5, 154.9, 146.4, 145.8, 140.4, 139.0, 129.1, 128.8, 128.6, 128.0, 127.4, 126.7, 125.9, 125.9, 116.2, 90.0, 58.9, 44.9, 37.8, 36.8, 35.2, 14.6.

### 3.5.2. General procedure for the multicomponent synthesis of *N*-aryl substituted *m*-terphenyls

A solution of suitable aniline (1.4 eq), ethyl or methyl acetoacetate (1.3 eq) *trans*-chalcones (1.0 eq) and CAN (10 mol%) in EtOH (20 mL) was refluxed for 72 h. After completion of the reaction, the reaction mixture was cooled, diluted with ethyl acetate and washed with 1 M hydrochloric acid (2 x 5 ml), saturated sodium bicarbonate solution (2 x 5 ml) and brine (5 ml). The organic phase was dried and the solvent was evaporated under reduced pressure and the oily residue was purified by column chromatography on silica gel, eluting with petroleum ether/EtOAc (9/1, v/v) to give compounds **84-109**. Characterization data of all compounds are given below.

In the reactions starting from nitrochalcones the procedure was modified slightly, as follows: A solution of suitable aniline (1.4 eq), ethyl acetoacetate (1.3 eq) *trans*-chalcone (1 eq) and CAN (10 mol%) in EtOH (20 mL) was refluxed for 14 h. After completion of the reaction, as indicated the TLC, the reaction mixture worked up as described above.

#### Ethyl-6-phenylamino-2,4-diphenyl-2,3-dihydrobenzoate (**84**).



Prepared from (*E*)-1,3-diphenylpropenone (1000 mg, 4.80 mmol), ethyl acetoacetate (0.79 mL, 6.24 mmol) and aniline (0.61 mL, 6.72 mmol). Yield: 1576 mg, (83%); yellow solid.

**Mp**: 103-104  $^{\circ}C$ .

**Elemental analysis** (%) calcd for  $C_{27}H_{25}NO_2$  ( $M=395.49$ ): C, 82.00; H, 6.37; N, 3.54; found: C, 82.14; H, 6.24; N, 3.52.

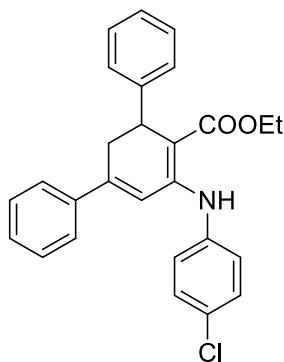
**IR**  $\nu_{\max}$  (film): 2954, 2919, 1647, 1570  $cm^{-1}$ .

**$^1H$  NMR** (250 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  10.90 (s, 1H), 7.47 – 7.27 (m, 13H), 7.26 – 7.15 (m, 4H), 6.77 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 4.46 (dd,  $J = 8.4, 1.3$  Hz, 1H), 4.32 – 4.08 (m, 2H), 3.33

(ddd,  $J = 16.7, 8.5, 2.9$  Hz, 1H), 3.10 (dd,  $J = 16.7, 1.7$  Hz, 1H), 1.27 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170, 151.2, 145.0, 144.0, 139.9, 129.2, 128.6, 128.5, 128.2, 127.3, 126.1, 125.9, 123.8, 123.2, 118.0, 95.2, 59.1, 36.8, 34.5, 14.5.

#### Ethyl-6-(4-chlorophenylamino)-2,4-diphenyl-2,3-dihydrobenzoate (85).



Prepared from (*E*)-1,3-diphenylpropenone (1000 mg, 4.80 mmol), ethyl acetoacetate (0.79 mL, 6.24 mmol) and *p*-chloroaniline (857 mg, 6.72 mmol). Yield: 1548 mg, (75%); yellow solid.

**Mp:** 130-131 °C.

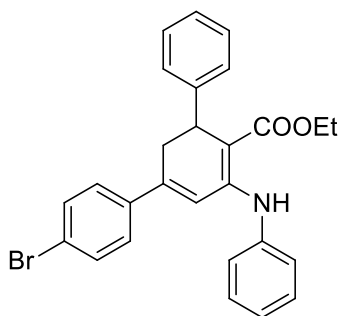
**Elemental analysis** (%) calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{ClNO}_2$  ( $M = 429.94$ ): C, 75.43; H, 5.63; N, 3.26; found: C, 75.22; H, 5.42; N, 3.13.

**IR**  $\nu_{\text{max}}$  (film): 3017, 1643, 1582, 1564  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.98 (s, 1H), 7.54 – 7.40 (m, 12H), 7.40 – 7.31 (m, 2H), 7.25 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.81 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 4.58 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 4.43 – 4.22 (m, 2H), 3.44 (ddd,  $J = 16.7, 7.2, 1.6$  Hz, 1H), 3.22 (dd,  $J = 16.7, 1.6$  Hz, 1H), 1.37 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.1, 150.7, 144.7, 144.3, 139.6, 138.5, 129.2, 128.9, 128.6, 128.1, 127.2, 126.2, 125.8, 124.1, 117.6, 96.0, 59.5, 36.7, 34.5, 14.7.

#### Ethyl-6-phenylamino-2-phenyl-4-(4-bromophenyl)-2,3-dihydrobenzoate (86).



Prepared from (*E*)-1-(4-bromophenyl)-3-phenyl-2-propen-1-one (1378 mg, 4.80 mmol), ethyl acetoacetate (0.79 mL, 6.24 mmol) and aniline (0.61 mL, 6.72 mmol). Yield: 1822 mg, (80%); yellow solid.

**Mp:** 62-63 °C.

**Elemental analysis** (%) calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{BrNO}_2$  ( $M = 474.39$ ): C, 68.36; H, 5.10; N, 2.95; found: C, 68.14; H,

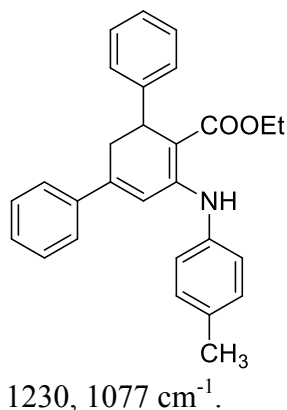
5.03; N, 2.86.

**IR**  $\nu_{\text{max}}$  (film): 3025, 2976, 2926, 1646, 1570  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.02 (s, 1H), 7.58 – 7.45 (m, 7H), 7.46 – 7.37 (m, 3H), 7.37 – 7.25 (m, 7H), 6.86 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 4.57 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 4.41 – 4.24 (m, 3H), 3.42 (ddd,  $J = 16.6, 8.6, 1.5$  Hz, 1H), 3.12 (dd,  $J = 16.6, 1.5$  Hz, 1H), 1.42 – 1.32 (m, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.0, 150.8, 144.7, 142.6, 139.7, 138.6, 131.6, 129.2, 128.1, 127.3, 127.2, 126.2, 123.9, 123.1, 122.6, 118.4, 95.4, 59.4, 14.4.



**Ethyl-6-(4-methylphenylamino)-2,4-diphenyl-2,3-dihydrobenzoate (87).**

Prepared from (*E*)-1,3-diphenylpropenone (1000 mg, 4.80 mmol), ethyl acetoacetate (0.79 mL, 6.24 mmol) and *p*-chloroaniline (857 mg, 6.72 mmol). Yield: 1367 mg, (72%); yellow solid.

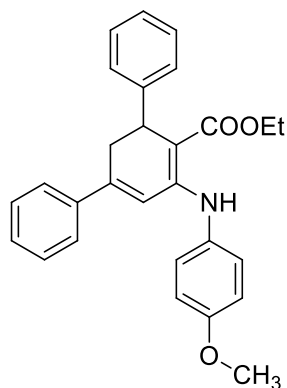
**Mp:** 104-105 °C.

**Elemental analysis (%)** calcd for C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>2</sub> (M= 429.94): C, 75.43; H, 5.63; N, 3.26; found: C, 75.22; H, 5.42; N, 3.13.

**IR**  $\nu_{\text{max}}$  (film): 3248, 2977, 2925, 1646, 1568, 1514, 1450, 1230, 1077 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  10.73 (bs, 1H), 7.33-7.15 (m, 12H), 7.06 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.67 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.38 (dd, *J* = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 4.22-4.06 (m, 2H), 3.25 (ddd, *J* = 16.7, 8.5, 2.8 Hz, 1H), 3.01 (dd, *J* = 16.7, 1.6 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.20 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  170.6, 152.0, 145.6, 144.4, 140.3, 137.5, 134.1, 128.9, 128.8, 128.4, 127.7, 126.4, 126.3, 123.9, 118.4, 94.6, 59.7, 37.2, 34.9, 21.3, 14.8.

**Ethyl-6-(4-methoxyphenylamino)-2,4-diphenyl-2,3-dihydrobenzoate (88).**

Prepared from (*E*)-1,3-diphenylpropenone (1000 mg, 4.80 mmol), ethyl acetoacetate (0.79 mL, 6.24 mmol) and *p*-anisidine (828 mg, 6.72 mmol). Yield: 1552 mg, (76%); yellow solid.

**Mp:** 139-140 °C.

**Elemental analysis (%)** calcd for C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>3</sub> (M= 425.50): C, 79.03; H, 6.40; N, 3.29; found: C, 78.92; H, 6.30; N, 3.58.

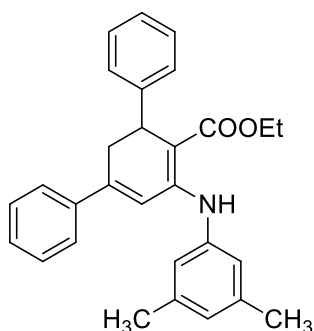
**IR**  $\nu_{\text{max}}$  (film): 3248, 2978, 2918, 1645, 1569, 1511, 1450, 1229, 1077 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.20 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 3.00 (dd, *J* = 16.7, 1.5 Hz, 1H), 3.25 (ddd, *J* = 16.7, 8.4, 2.8 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.06-4.22 (m, 2H), 4.37 (dd, *J* = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.12 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.15-7.37 (m, 10H), 10.73 (bs, 1H).

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  14.9, 35.0, 37.2, 55.9, 59.6, 93.7, 114.7, 118.2, 126.0, 126.2, 126.4, 127.7, 128.4, 128.8, 133.1, 140.3, 144.7, 145.7, 152.6, 157.1, 170.7.

**Ethyl-6-(3,5-dimethylphenylamino)-2,4-diphenyl-2,3-dihydrobenzoate (89).**

Prepared from (*E*)-1,3-diphenylpropenone (1000 mg, 4.80 mmol), ethyl acetoacetate (0.79 mL, 6.24 mmol) and 3,5-dimethylaniline (0.84 mL, 6.72 mmol). Yield: 1830 mg, (90%); yellow solid.



**Mp:** 86-87 °C.

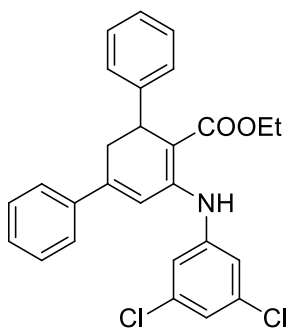
**Elemental analysis (%)** calcd for C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>2</sub> (M= 423.55): C, 82.24; H, 6.90; N, 3.31; found: C, 82.13; H, 6.85; N, 3.21.

**IR**  $\nu_{\max}$  (film): 3055, 3022, 2975, 2918, 1643, 1568 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  11.32 (s, 1H), 7.86 – 7.65 (m, 10H), 7.65 – 7.57 (m, 1H), 7.27 – 7.19 (m, 2H), 4.88 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 1H), 4.69 – 4.51 (m, 2H), 3.71 (ddd,  $J$  = 16.6, 8.4, 2.7 Hz, 1H), 3.51 (dd,  $J$  = 16.7, 1.7 Hz, 1H), 2.78 (s, 6H), 1.64 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  170.0, 151.3, 145.1, 143.7, 139.8, 139.6, 138.7, 128.4, 128.3, 128.0, 127.2, 126.0, 125.8, 125.6, 121.0, 118.2, 94.7, 59.2, 36.8, 34.5, 21.3, 14.4.

**Ethyl-6-(3,5-dichlorophenylamino)-2,4-diphenyl-2,3-dihydrobenzoate (90).**



Prepared from (*E*)-1,3-diphenylpropenone (1000 mg, 4.80 mmol), ethyl acetoacetate (0.79 mL, 6.24 mmol) and 3,5-dichloroaniline (1089 mg, 6.72 mmol). Yield: 1204 mg, (54%); yellow solid.

**Mp:** 83-84 °C.

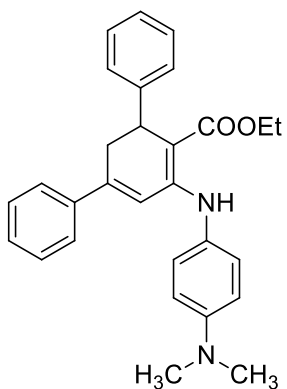
**Elemental analysis (%)** calcd for C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>2</sub> (M= 464.38): C, 69.83; H, 4.99; N, 3.02; found: C, 69.10; H, 4.87; N, 3.12.

**IR**  $\nu_{\max}$  (film): 3477, 3377, 3024, 2977, 2927, 1647, 1576, 1559 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  10.81 (s, 1H), 7.42 – 7.27 (m, 10H), 7.27 – 7.18 (m, 2H), 7.16 – 7.10 (m, 1H), 7.07 (d,  $J$  = 1.7 Hz, 2H), 6.65 (d,  $J$  = 2.8 Hz, 1H), 4.41 (dd,  $J$  = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 4.27 – 4.10 (m, 2H), 3.27 (ddd,  $J$  = 16.9, 8.4, 2.8 Hz, 1H), 3.10 (dd,  $J$  = 16.9, 1.7 Hz, 1H), 1.23 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  167.0, 149.7, 144.8, 144.3, 142.3, 139.5, 135.4, 128.8, 128.7, 128.3, 127.3, 126.4, 126.0, 123.1, 120.5, 117.4, 98.5, 59.9, 36.7, 34.5, 14.4.

**Ethyl-6-(4-dimethylamino-phenylamino)-2,4-diphenyl-2,3-dihydrobenzoate (91).**



Prepared from (*E*)-1,3-diphenylpropenone (1000 mg, 4.80 mmol), ethyl acetoacetate (0.79 mL, 6.24 mmol) and *N,N*-dimethyl-*p*-phenylenediamine (915 mg, 6.72 mmol). Yield: 1895 mg, (90 %); brown oil.

**Elemental analysis (%)** calcd for C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M= 438.56): C, 79.42; H, 6.89; N, 6.39; found: C, 79.34; H, 6.78; N, 6.34.

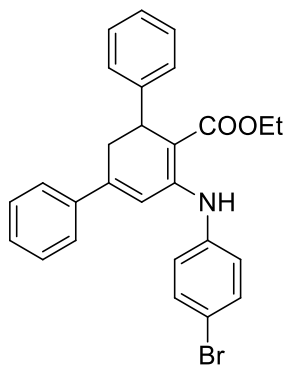
**IR**  $\nu_{\max}$  (film): 3250, 3023, 2976, 2897, 1641, 1573, 1518 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  10.62 (s, 1H), 7.49 – 7.44 (m, 1H), 7.41 – 7.36 (m, 1H), 7.36 – 7.22 (m, 10H), 7.22 – 7.13 (m, 2H), 7.07 (d,  $J$  = 8.8

Hz, 2H), 6.75 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 6.60 (d,  $J = 2.9$  Hz, 1H), 4.36 (dd,  $J = 8.4, 1.4$  Hz, 1H), 4.23 – 4.05 (m, 3H), 3.24 (ddd,  $J = 16.7, 8.5, 2.9$  Hz, 1H), 2.99 (s, 6H), 2.99 (dd,  $J = 16.7, 1.8$  Hz, 1H), 1.20 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.4, 152.7, 148.2, 145.7, 144.2, 140.2, 129.2, 128.6, 128.4, 128.1, 127.4, 126.3, 126.0, 125.8, 118.2, 113.2, 92.4, 59.2, 41.0, 36.9, 34.8, 14.6.

#### Ethyl-6-(4-bromophenylamino)-2,4-diphenyl-2,3-dihydrobenzoate (92).



Prepared from (*E*)-1,3-diphenylpropenone (1000 mg, 4.80 mmol), ethyl acetoacetate (0.79 mL, 6.24 mmol) and 4-bromoaniline (1156 mg, 6.72 mmol). Yield: 1640 mg, (72 %); yellow solid.

**Mp:** 109-110 °C.

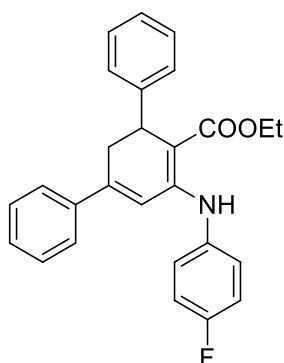
**Elemental analysis (%)** calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{BrNO}_2$  ( $M = 474.39$ ): C, 68.36; H, 5.10; N, 2.95; found: C, 68.23; H, 5.05; N, 2.88.

**IR**  $\nu_{\text{max}}$  (film): 3258, 3022, 2976, 2883, 1641, 1579, 1562  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.84 (s, 1H), 7.51 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.43 – 7.31 (m, 8H), 7.28 – 7.19 (m, 2H), 7.08 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.69 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 4.45 (dd,  $J = 8.4, 1.3$  Hz, 1H), 4.30 – 4.11 (m, 2H), 3.32 (ddd,  $J = 16.7, 8.6, 2.8$  Hz, 1H), 3.10 (dd,  $J = 16.7, 1.7$  Hz, 1H), 1.26 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.1, 150.6, 144.7, 144.3, 139.6, 139.0, 132.1, 128.6, 128.1, 127.3, 126.2, 125.8, 124.4, 117.6, 116.5, 96.2, 59.5, 36.7, 34.5, 14.4.

#### Ethyl-6-(4-fluorophenyl)amino-2,4-diphenyl-2,3-dihydrobenzoate (93).



Prepared from (*E*)-1,3-diphenylpropenone (1000 mg, 4.80 mmol), ethyl acetoacetate (0.79 mL, 6.24 mmol) and 4-fluoroaniline (0.64 mL, 6.72 mmol). Yield: 1528 mg, (77%); yellow solid.

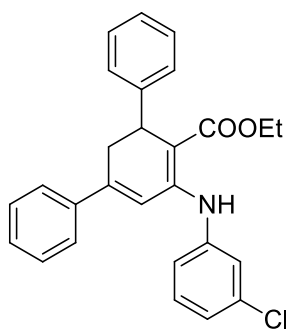
**Mp:** 95-96 °C.

**Elemental analysis (%)** calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{FNO}_2$  ( $M = 413.48$ ): C, 78.43; H, 5.85; N, 3.39; found: C, 78.32; H, 5.82; N, 3.25.

**IR**  $\nu_{\text{max}}$  (film): 3241, 3022, 2977, 1643, 1568, 1506  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.95 (s, 1H), 7.48 (d,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 7.45 – 7.32 (m, 8H), 7.31 – 7.22 (m, 3H), 7.22 – 7.09 (m, 3H), 6.74 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 4.55 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 4.40 – 4.16 (m, 2H), 3.39 (ddd,  $J = 16.8, 8.5, 2.7$  Hz, 1H), 3.17 (dd,  $J = 16.7, 1.5$  Hz, 1H), 1.31 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.8, 152.0, 145.6, 145.1, 140.3, 136.4, 136.4, 129.1, 128.7, 127.8, 126.7, 126.3, 125.8, 125.6, 118.1, 116.6, 116.3, 95.4, 59.9, 37.4, 35.1, 15.0.

**Ethyl-6-(3-chlorophenyl)amino-2,4-diphenyl-2,3-dihydrobenzoate (94).**

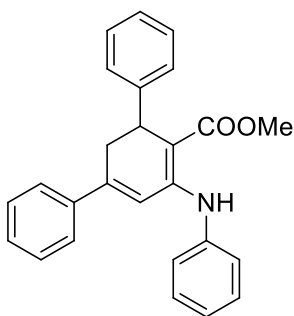
Prepared from (*E*)-1,3-diphenylpropenone (1000 mg, 4.80 mmol), ethyl acetoacetate (0.79 mL, 6.24 mmol) and 3-chloroaniline (0.71 mL, 6.72 mmol). Yield: 1197 mg, (58%); yellow solid.

**Elemental analysis** (%) calcd for C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>ClNO<sub>2</sub> (M= 429.94): C, 75.43; H, 5.63; N, 3.26; found: C, 75.46; H, 5.57; N, 3.23.

**IR**  $\nu_{\max}$  (film): 3026, 2977, 2925, 1720, 1648, 1581 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  10.74 (s, 1H), 7.31 (bs, *J* = 5.3 Hz, 5H), 7.29 – 7.21 (m, 4H), 7.22 – 7.14 (m, 2H), 7.13 – 7.07 (m, 1H), 7.01 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.36 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.23 – 4.04 (m, 2H), 3.24 (ddd, *J* = 16.8, 8.6, 2.9 Hz, 1H), 3.03 (dd, *J* = 16.8, 1.8 Hz, 1H), 1.20 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  170.0, 150.4, 144.6, 144.3, 141.3, 139.6, 134.7, 130.1, 128.6, 128.2, 127.2, 126.2, 125.9, 123.5, 122.6, 120.7, 117.6, 96.8, 59.6, 36.7, 34.5, 14.3.

**Methyl-6-phenylamino-2,4-diphenyl-2,3-dihydrobenzoate (95).**

Prepared from (*E*)-1,3-diphenylpropenone (1000 mg, 4.80 mmol), methyl acetoacetate (0.68 mL, 6.24 mmol) and aniline (0.61 mL, 6.72 mmol). Yield: 1318 mg, (72%); yellow solid.

**Mp**: 123-124 °C.

**Elemental analysis** (%) calcd for C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub> (M= 381.47): C, 81.86; H, 6.08; N, 3.67; found: C, 81.88; H, 6.12; N, 3.58.

**IR**  $\nu_{\max}$  (film): 3021, 2944, 1646, 1565 cm<sup>-1</sup>.

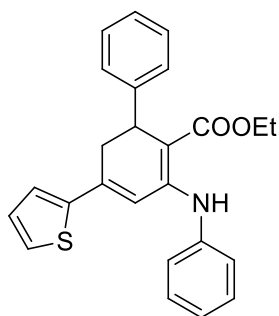
**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  10.91 (bsz, 1H), 7.50 – 7.30 (m, 11H), 7.27 – 7.16 (m, 4H), 6.76 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.47 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.33 (ddd, *J* = 16.6, 8.3, 2.8 Hz, 1H), 3.10 (dd, *J* = 16.6, 1.4 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  170.6, 151.6, 144.7, 144.2, 139.8, 139.7, 129.2, 128.6, 128.5, 128.2, 127.3, 126.2, 125.8, 123.9, 123.3, 117.9, 94.5, 51.0, 36.6, 34.8.

**Ethyl-6-phenylamino-2-phenyl-4-(thiophen-2-yl)-2,3-dihydrobenzoate (96).**

Prepared from (*E*)-3-phenyl-1-(thiophen-2-yl)-2-propen-1-one (1029 mg, 4.80 mmol), ethyl acetoacetate (0.79 mL, 6.24 mmol) and aniline (0.61 mL, 6.72 mmol). Yield: 1638 mg, (85%); yellow solid.

**Mp**: 104-105 °C.



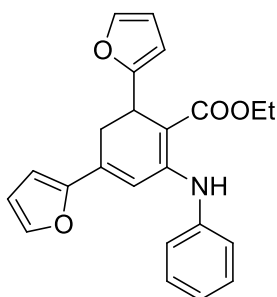
**Elemental analysis (%)** calcd for  $C_{27}H_{23}NO_2S$  ( $M = 401.52$ ): C, 74.78; H, 5.77; N, 3.49; found: C, 74.81; H, 5.73; N, 3.46.

**IR**  $\nu_{\max}$  (film): 3022, 2976, 2931, 1638, 1562  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR** (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.85 (s, 1H), 7.44 – 7.34 (m, 4H), 7.33 – 7.16 (m, 7H), 7.16 – 7.12 (m, 1H), 7.00 (dd,  $J = 5.1, 3.7$  Hz, 1H), 6.79 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 4.43 (dd,  $J = 8.3, 1.4$  Hz, 1H), 4.30 – 4.10 (m, 2H), 3.28 (ddd,  $J = 16.7, 8.4, 2.7$  Hz, 1H), 3.08 (dd,  $J = 16.7, 1.8$  Hz, 1H), 1.25 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.0, 151.0, 145.0, 144.1, 139.8, 137.5, 129.2, 128.1, 128.0, 127.3, 126.5, 126.1, 125.4, 123.8, 123.1, 115.7, 95.1, 59.4, 36.6, 34.6, 14.5.

#### Ethyl-6-phenylamino-2,4-di-(furan-2-yl)-2,3-dihydrobenzoate (97).



Prepared from (*E*)-1,3-bis(furan-2-yl)-2-propen-1-one (903 mg, 4.80 mmol), ethyl acetoacetate (0.79 mL, 6.24 mmol) and aniline (0.61 mL, 6.72 mmol). Yield: 1460 mg, (81%); brown solid.

**Mp**: 151–152  $^{\circ}\text{C}$ .

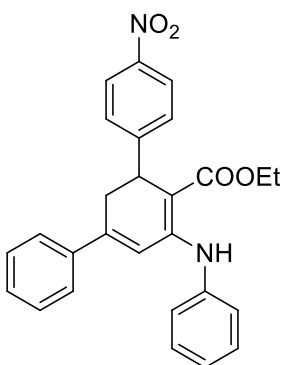
**Elemental analysis (%)** calcd for  $C_{23}H_{21}NO_4$  ( $M = 375.42$ ): C, 73.58; H, 5.64; N, 3.73; found: C, 73.61; H, 5.59; N, 3.71.

**IR**  $\nu_{\max}$  (film): 3129, 2978, 2928, 1642, 1571  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR** (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.75 (bs, 1H), 7.43 – 7.32 (m, 3H), 7.29 (dd,  $J = 3.1, 2.2$  Hz, 1H), 7.20 – 7.09 (m, 3H), 6.73 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 6.55 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1H), 6.44 (dd,  $J = 3.4, 1.8$  Hz, 1H), 6.21 (dd,  $J = 3.2, 1.8$  Hz, 1H), 5.96 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 4.42 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 4.23 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.10 (dd,  $J = 16.5, 1.8$  Hz, 1H), 2.97 – 2.82 (m, 1H), 1.29 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169.9, 157.6, 153.2, 151.5, 143.8, 141.1, 139.7, 133.1, 129.2, 124.0, 123.4, 113.6, 112.0, 110.1, 110.0, 105.2, 92.4, 59.5, 30.9, 28.7, 14.7.

#### Ethyl-6-phenylamino-2-(4-nitrophenyl)-4-phenyl-2,3-dihydrobenzoate (98).



Prepared from (*E*)-3-(4-nitrophenyl)-1-phenyl-2-propen-1-one (1216 mg, 4.80 mmol), ethyl acetoacetate (0.79 mL, 6.24 mmol) and aniline (0.61 mL, 6.72 mmol). Yield: 1734 mg, (82%); yellow oil.

**Elemental analysis (%)** calcd for  $C_{27}H_{24}N_2O_4$  ( $M = 440.49$ ): C, 73.62; H, 5.49; N, 6.36; found: C, 73.66; H, 5.45; N, 6.38.

**IR**  $\nu_{\max}$  (film): 3125, 2976, 1659, 1608, 1594, 1513  $\text{cm}^{-1}$ .

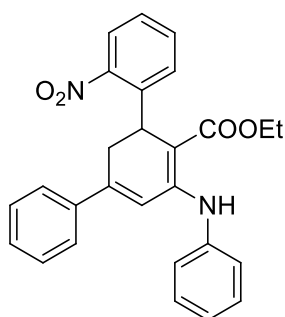
**$^1\text{H}$  NMR** (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.84 (s, 1H), 8.11 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.50 – 7.44 (m, 2H), 7.44 – 7.35 (m, 3H), 7.33 – 7.29 (m, 5H), 7.23 – 7.14 (m,

3H), 6.71 (d,  $J = 2.9$  Hz, 1H), 4.52 – 4.41 (m, 1H), 4.15 (dddd,  $J = 13.1, 10.8, 5.4, 3.0$  Hz, 2H), 3.33 (ddd,  $J = 16.8, 8.7, 2.9$  Hz, 1H), 2.99 (dd,  $J = 16.8, 1.7$  Hz, 1H), 1.19 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169.8, 153.5, 151.8, 146.6, 143.9, 139.4, 139.3, 129.3, 129.0, 128.8, 128.2, 125.8, 124.4, 123.6, 123.5, 118.0, 93.4, 59.6, 37.1, 34.2, 14.5.

#### Ethyl-6-phenylamino-2-(2-nitrophenyl)-4-phenyl-2,3-dihydrobenzoate (99).

Prepared from (*E*)-1-(2-nitrophenyl)-3-phenyl-2-propen-1-one (1000 mg, 3.90 mmol), ethyl acetoacetate (0.64 mL, 5.07 mmol) and aniline (0.50 mL, 5.46 mmol). Yield: 1426 mg, (83 %); yellow solid.



**Mp:** 139-140 °C.

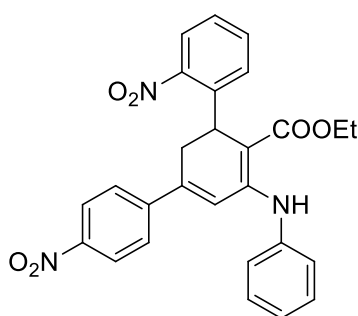
**Elemental analysis** (%) calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$  ( $M = 440.49$ ): C, 73.62; H, 5.49; N, 6.36; found: C, 73.65; H, 5.46; N, 6.32.

**IR**  $\nu_{\text{max}}$  (film): 3057, 2979, 1649, 1587, 1562  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.80 (s, 1H), 7.79 (dd,  $J = 8.0, 1.1$  Hz, 1H), 7.49 – 7.41 (m, 2H), 7.41 – 7.30 (m, 7H), 7.21 – 7.13 (m, 3H), 6.74 (d,  $J = 2.9$  Hz, 1H), 4.82 (dd,  $J = 9.8, 1.5$  Hz, 1H), 4.09 – 3.94 (m, 2H), 3.37 (ddd,  $J = 17.3, 9.8, 2.9$  Hz, 1H), 3.14 (dd,  $J = 17.4, 1.6$  Hz, 1H), 1.07 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169.7, 152.0, 149.4, 144.2, 139.9, 139.6, 139.5, 132.6, 129.9, 129.4, 128.9, 128.8, 127.1, 126.0, 124.3, 124.0, 123.5, 117.8, 94.3, 59.6, 33.1, 31.9, 14.1.

#### Ethyl-6-phenylamino-2-(2-nitrophenyl)-4-(4-nitrophenyl)-2,3-dihydrobenzoate (100).



Prepared from (*E*)-3-(4-nitrophenyl)-1-(2-nitrophenyl)-2-propen-1-one (1000 mg, 3.36 mmol), ethyl acetoacetate (0.55 mL, 4.34 mmol) and aniline (0.40 mL, 4.38 mmol). Yield: 1338 mg, (82 %); orange solid.

**Mp:** 169-170 °C.

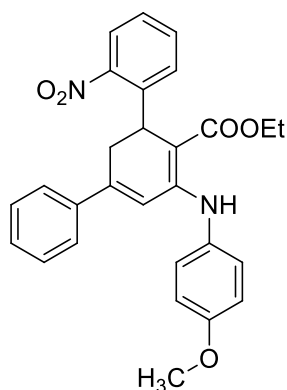
**Elemental analysis** (%) calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_6$  ( $M = 485.49$ ): C, 66.80; H, 4.78; N, 8.66; found: C, 66.76; H, 4.81; N, 8.62.

**IR**  $\nu_{\text{max}}$  (film): 2978, 2924, 1652, 1594  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.76 (s, 1H), 8.16 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.81 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.53 – 7.45 (m, 2H), 7.45 – 7.37 (m, 4H), 7.37 – 7.30 (m, 1H), 7.21 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.14 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 6.84 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 4.85 (dd,  $J = 9.8, 1.5$  Hz, 1H), 4.13 – 3.95 (m, 2H), 3.41 (ddd,  $J = 17.3, 9.8, 3.0$  Hz, 1H), 3.12 (dd,  $J = 17.3, 1.6$  Hz, 1H), 1.06 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169.5, 150.9, 149.5, 147.6, 145.8, 141.4, 139.2, 139.1, 132.6, 129.5, 129.5, 127.5, 126.7, 124.7, 124.2, 124.1, 123.5, 121.2, 95.5, 59.9, 33.0, 31.9, 14.1.

**Ethyl-6-(4-methoxyphenyl)amino-2-(2-nitrophenyl)-4-phenyl-2,3-dihydrobenzoate (101).**



Prepared from (*E*)-1-(2-nitrophenyl)-3-phenyl-2-propen-1-one (1000 mg, 3.90 mmol), ethyl acetoacetate (0.64 mL, 5.07 mmol) and *p*-anisidine (672 mg, 5.46 mmol). Yield: 1541 mg, (84 %); yellow solid.

**Mp:** 165-166 °C.

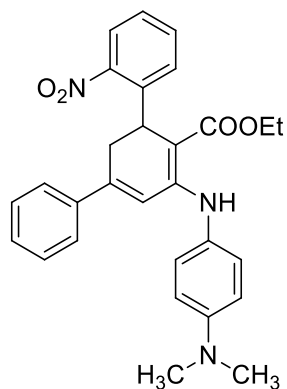
**Elemental analysis** (%) calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5$  ( $M=470.52$ ): C, 71.47; H, 5.57; N, 5.95; found: C, 71.42; H, 5.59; N, 5.91.

**IR**  $\nu_{\text{max}}$  (film): 2955, 2834, 1647, 1565, 1510  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR** (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.65 (s, 1H), 7.78 (dd,  $J=8.0, 1.1$  Hz, 1H), 7.48 – 7.42 (m, 1H), 7.38 (dd,  $J=7.9, 1.4$  Hz, 1H), 7.35 – 7.29 (m, 5H), 7.12 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 6.93 (d,  $J=8.9$  Hz, 2H), 6.63 (d,  $J=2.9$  Hz, 1H), 4.80 (dd,  $J=9.8, 1.5$  Hz, 1H), 4.08 – 3.94 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.36 (ddd,  $J=17.4, 9.8, 2.9$  Hz, 1H), 3.12 (dd,  $J=17.4, 1.6$  Hz, 1H), 1.06 (t,  $J=7.1$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169.8, 157.0, 152.9, 149.4, 144.4, 140.2, 139.7, 132.5, 132.3, 129.9, 128.9, 128.7, 127.0, 125.9, 125.9, 123.9, 117.6, 114.5, 92.7, 59.5, 55.6, 33.2, 31.9, 14.2.

**Ethyl-6-(4-dimethylaminophenyl)amino-2-(2-nitrophenyl)-4-phenyl-2,3-dihydrobenzoate (102).**



Prepared from (*E*)-1-(2-nitrophenyl)-3-phenyl-2-propen-1-one (1000 mg, 3.90 mmol), ethyl acetoacetate (0.64 mL, 5.07 mmol) and *N,N*-dimethyl-*p*-phenylenediamine (763 mg, 5.46 mmol). Yield: 1641 mg, (87 %); brown solid.

**Mp:** 195-196 °C.

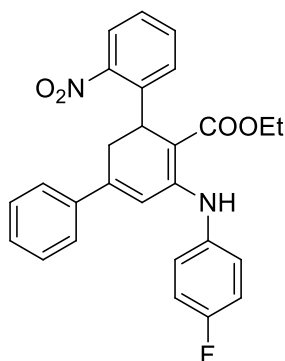
**Elemental analysis** (%) calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4$  ( $M=483.56$ ): C, 72.03; H, 6.04; N, 8.69; found: C, 72.07; H, 6.02; N, 8.64.

**IR**  $\nu_{\text{max}}$  (film): 2982, 2894, 1647, 1579, 1520  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR** (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.63 (s, 1H), 7.77 (dd,  $J=8.0, 1.2$  Hz, 1H), 7.48 (dd,  $J=7.8, 1.6$  Hz, 1H), 7.41 (dd,  $J=7.2, 1.3$  Hz, 1H), 7.37 – 7.23 (m, 7H), 7.08 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 6.76 (d,  $J=8.9$  Hz, 2H), 6.67 (d,  $J=2.8$  Hz, 1H), 4.81 (dd,  $J=9.7, 1.4$  Hz, 1H), 4.08 – 3.93 (m, 2H), 3.36 (ddd,  $J=17.3, 9.7, 2.9$  Hz, 1H), 3.11 (dd,  $J=17.4, 1.6$  Hz, 1H), 3.00 (s, 6H), 1.06 (t,  $J=7.1$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169.8, 153.3, 149.5, 148.3, 144.1, 140.5, 139.8, 132.4, 130.0, 128.7, 128.7, 126.9, 126.0, 125.9, 123.8, 117.9, 117.9, 113.1, 91.7, 59.3, 41.0, 33.3, 32.0, 14.2.

**Ethyl-6-(4-fluorophenyl)amino-2-(2-nitrophenyl)-4-phenyl-2,3-dihydrobenzoate (103).**



Prepared from (*E*)-1-(2-nitrophenyl)-3-phenyl-2-propen-1-one (1000 mg, 3.90 mmol), ethyl acetoacetate (0.64 mL, 5.07 mmol) and 4-fluoroaniline (607 mg, 5.46 mmol). Yield: 1413 mg, (79 %); yellow oil.

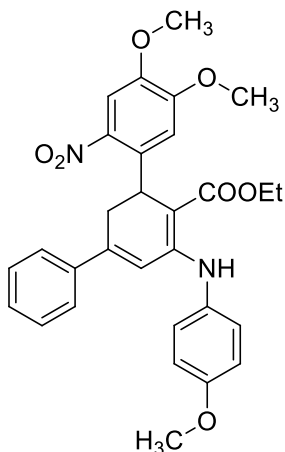
**Elemental analysis** (%) calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O}_4$  ( $M = 458.48$ ): C, 70.73; H, 5.06; N, 6.11; found: C, 70.71; H, 5.02; N, 6.14.

**IR**  $\nu_{\text{max}}$  (film): 3264, 3057, 2923, 2851, 1649, 1577, 1508  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR** (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.77 (s, 1H), 7.83 – 7.76 (m, 1H), 7.53 – 7.43 (m, 2H), 7.42 – 7.25 (m, 7H), 7.20 – 7.03 (m, 4H), 6.67 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 4.86 (dd,  $J = 9.7, 1.3$  Hz, 1H), 4.12 – 3.96 (m, 2H), 3.41 (ddd,  $J = 17.4, 9.8, 2.8$  Hz, 1H), 3.18 (dd,  $J = 17.4, 1.5$  Hz, 1H), 1.08 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169.6, 152.1, 149.4, 144.5, 139.7, 139.4, 135.4, 135.4, 132.4, 129.7, 128.9, 128.7, 127.0, 125.8, 125.5, 125.4, 123.8, 117.2, 116.2, 115.8, 93.9, 59.5, 33.1, 31.8, 14.0.

**Ethyl-6-(4-methoxyphenyl)amino-2-(2-nitro-4,5-dimethoxyphenyl)-4-phenyl-2,3-dihydrobenzoate (104).**



Prepared from (*E*)-3-(4,5-dimethoxy-2-nitrophenyl)-1-phenyl-2-propen-1-one (1000 mg, 3.19 mmol), ethyl acetoacetate (0.53 mL, 4.15 mmol) and *p*-anisidine (590 mg, 4.79 mmol). Yield: 1456 mg, (86 %); yellow oil.

**Elemental analysis** (%) calcd for  $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_7$  ( $M = 530.57$ ): C, 67.91; H, 5.70; N, 5.28; found: C, 67.87; H, 5.76; N, 5.32.

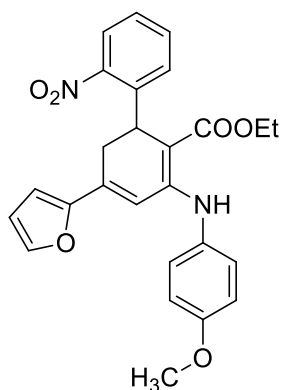
**IR**  $\nu_{\text{max}}$  (film): 2934, 2836, 1647, 1574, 1512  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR** (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.68 (s, 1H), 7.46 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 7.35 – 7.28 (m, 5H), 7.09 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 6.96 – 6.88 (m, 3H), 6.64 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 5.05 (dd,  $J = 9.7, 1.3$  Hz, 1H), 4.06 – 4.00 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.84 (s,  $J = 4.6$  Hz, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.38 (ddd,  $J = 17.3, 9.8, 2.9$  Hz, 1H), 3.08 (dd,  $J = 17.3, 1.4$  Hz, 1H), 1.09 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169.9, 157.0, 152.7, 152.5, 147.1, 145.2, 141.1, 139.7, 135.6, 132.3, 128.9, 128.7, 125.9, 125.6, 117.2, 114.5, 111.2, 107.7, 93.0, 59.5, 56.3, 56.1, 55.6, 33.5, 31.7, 14.2.



**Ethyl-6-(4-methoxyphenyl)amino-2-(2-nitrophenyl)-4-(furan-2-yl)-2,3-dihydrobenzoate (105).**



Prepared from (*E*)-1-(furan-2-yl)-3-(2-nitrophenyl)-2-propen-1-one (776 mg, 3.19 mmol), ethyl acetoacetate (0.53 mL, 4.15 mmol) and *p*-anisidine (590 mg, 4.79 mmol). Yield: 1205 mg, (82 %); yellow oil.

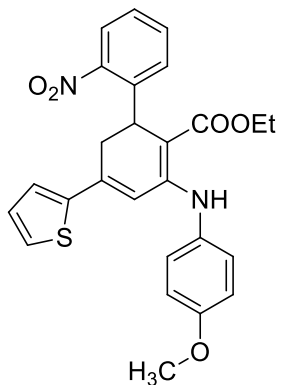
**Elemental analysis (%)** calcd for C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> (M= 460.48): C, 67.82; H, 5.25; N, 6.08; found: C, 67.86; H, 5.28; N, 6.05.

**IR**  $\nu_{\text{max}}$  (film): 2978, 2931, 2836, 1644, 1573, 1511 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  10.68 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 7.32 – 7.23 (m, 2H), 7.12 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.94 (d, *J* = 8.9 Hz, 3H), 6.75 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.45 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 6.38 (dd, *J* = 3.4, 1.8 Hz, 1H), 4.77 (dd, *J* = 9.7, 1.3 Hz, 1H), 4.05 – 3.93 (m, 2H), 3.85 (s, *J* = 4.3 Hz, 3H), 3.20 (ddd, *J* = 17.2, 9.8, 2.8 Hz, 1H), 2.94 (dd, *J* = 17.2, 1.4 Hz, 1H), 1.05 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  169.6, 157.0, 153.0, 152.8, 149.4, 143.8, 140.1, 132.6, 132.6, 132.3, 129.9, 127.0, 125.9, 123.8, 114.4, 113.6, 112.0, 110.4, 92.3, 59.3, 55.6, 31.5, 30.7, 14.1.

**Ethyl-6-(4-methoxyphenyl)amino-2-(2-nitrophenyl)-4-(thiophen-2-yl)-2,3-dihydrobenzoate (106).**



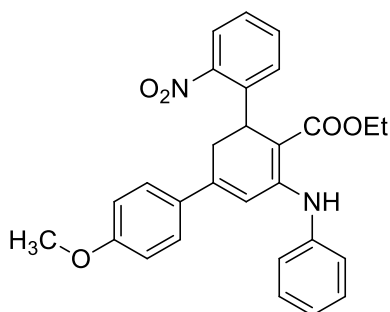
Prepared from (*E*)-1-(thiophen-2-yl)-3-(2-nitrophenyl)-2-propen-1-one (827 mg, 3.19 mmol), ethyl acetoacetate (0.53 mL, 4.15 mmol) and *p*-anisidine (590 mg, 4.79 mmol). Yield: 1307 mg, (86%); yellow oil.

**Elemental analysis (%)** calcd for C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S (M= 476.54): C, 65.53; H, 5.08; N, 5.88; found: C, 65.57; H, 5.12; N, 5.84.

**IR**  $\nu_{\text{max}}$  (film): 2978, 2933, 2835, 1644, 1565, 1511 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  10.53 (s, 1H), 7.68 (dd, *J* = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.37 – 7.26 (m, 2H), 7.23 – 7.13 (m, 3H), 7.04 – 6.97 (m, 3H), 6.91 – 6.86 (m, 1H), 6.86 – 6.81 (m, 2H), 6.56 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.69 (dd, *J* = 9.6, 1.6 Hz, 1H), 3.96 – 3.83 (m, 2H), 3.76 (s, *J* = 4.1 Hz, 3H), 3.21 (ddd, *J* = 17.4, 9.7, 2.7 Hz, 1H), 3.01 (dd, *J* = 17.4, 1.7 Hz, 1H), 0.96 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  169.6, 157.0, 152.6, 149.4, 143.8, 140.2, 137.8, 132.6, 132.3, 129.9, 128.1, 127.1, 126.8, 125.9, 125.7, 123.9, 115.3, 114.5, 92.6, 59.4, 55.6, 33.3, 31.9, 14.2.

**Ethyl-6-phenylamino-2-(2-nitrophenyl)-4-(4-methoxyphenyl)-2,3-dihydrobenzoate (107).**

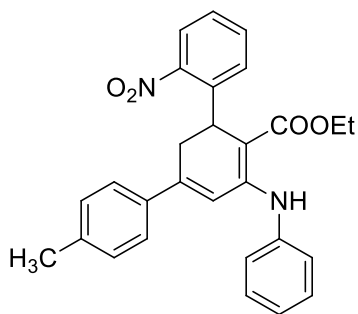
Prepared from (*E*)-3-(4-methoxyphenyl)-1-(2-nitrophenyl)-2-propen-1-one (1000 mg, 3.53 mmol), ethyl acetoacetate (0.58 mL, 4.59 mmol) and aniline (0.45 mL, 4.94 mmol). Yield: 1196 mg, (72 %); yellow oil.

**Elemental analysis (%)** calcd for C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (M=470.52): C, 71.47; H, 5.57; N, 5.95; found: C, 71.44; H, 5.59; N, 5.92.

**IR**  $\nu_{\text{max}}$  (film): 2978, 2933, 2845, 1647, 1599, 1567, 1514 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  10.80 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.49 – 7.42 (m, 2H), 7.42 – 7.34 (m, 4H), 7.30 (d, *J* = 5.7 Hz, 3H), 7.23 – 7.11 (m, 3H), 6.85 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.68 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.80 (dd, *J* = 9.6, 1.6 Hz, 1H), 4.10 – 3.95 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.32 (ddd, *J* = 17.3, 9.7, 2.8 Hz, 1H), 3.13 (dd, *J* = 17.3, 1.7 Hz, 1H), 1.07 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  169.5, 160.2, 152.2, 149.3, 143.6, 139.9, 139.4, 132.4, 131.7, 129.7, 129.2, 127.2, 126.9, 124.1, 123.7, 123.3, 115.7, 114.0, 93.6, 59.4, 55.2, 32.9, 31.7, 14.0.

**Ethyl-6-phenylamino-2-(2-nitrophenyl)-4-(4-methylphenyl)-2,3-dihydrobenzoate (108).**

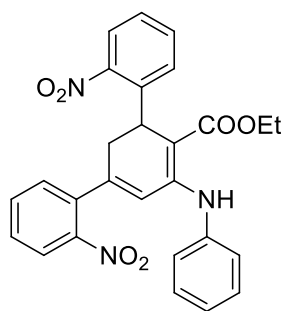
Prepared from (*E*)-3-(4-methylphenyl)-1-(2-nitrophenyl)-2-propen-1-one (1000 mg, 3.74 mmol), ethyl acetoacetate (0.62 mL, 4.87 mmol) and aniline (0.48 mL, 5.24 mmol). Yield: 1343 mg, (79 %); yellow oil.

**Elemental analysis (%)** calcd for C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (M=454.52): C, 73.99; H, 5.77; N, 6.16; found: C, 73.92; H, 5.74; N, 6.13.

**IR**  $\nu_{\text{max}}$  (film): 3261, 3025, 2978, 2923, 2647, 1571 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  10.80 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.43 – 7.34 (m, 4H), 7.32 – 7.24 (m, 4H), 7.21 – 7.09 (m, 6H), 6.73 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.81 (dd, *J* = 9.7, 1.5 Hz, 1H), 4.11 – 3.92 (m, 2H), 3.35 (ddd, *J* = 17.3, 9.7, 2.8 Hz, 1H), 3.13 (dd, *J* = 17.3, 1.7 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.07 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  169.5, 152.0, 149.3, 144.0, 139.8, 139.4, 139.0, 136.5, 132.32, 129.7, 129.3, 129.2, 126.9, 125.7, 124.1, 123.7, 123.3, 116.7, 94.0, 59.4, 32.9, 31.7, 21.1, 14.0.

**Ethyl-6-phenylamino-2,4-di-(2-nitrophenyl)-2,3-dihydrobenzoate (109).**

Prepared from (*E*)-1,3-bis(2-nitrophenyl)-2-propen-1-one (1432 mg, 4.80 mmol), ethyl acetoacetate (0.79 mL, 6.24 mmol) and aniline (0.61 mL, 6.72 mmol). Yield: 1561 mg, (67 %); yellow solid.

**Mp:** 131-132 °C.

**Elemental analysis** (%) calcd for C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> (M= 485.49): C, 82.00; H, 6.37; N, 3.54; found: C, 82.14; H, 6.24; N, 3.52.

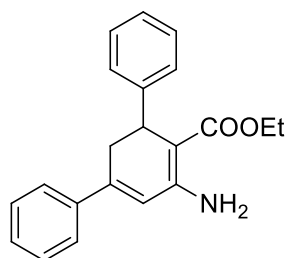
**IR**  $\nu_{\text{max}}$  (film): 2976, 2870, 1654, 1572, 1520 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  10.75 (s, 1H), 7.85 (dd, *J* = 7.7, 4.8 Hz, 2H), 7.60 – 7.48 (m, 2H), 7.48 – 7.31 (m, 6H), 7.16 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.89 (dd, *J* = 7.4, 1.7 Hz, 1H), 6.29 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.81 (dd, *J* = 9.9, 1.2 Hz, 1H), 4.11 – 3.90 (m, 2H), 3.51 (ddd, *J* = 17.6, 10.1, 3.0 Hz, 1H), 2.76 (dd, *J* = 17.6, 1.3 Hz, 1H), 1.07 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  169.5, 151.0, 149.4, 148.1, 142.1, 139.4, 139.0, 136.4, 132.9, 132.5, 130.0, 129.6, 129.3, 128.8, 127.3, 126.2, 124.4, 124.1, 123.4, 120.8, 94.3, 59.7, 35.3, 32.0, 14.0.

**3.5.3. General procedure for the one-pot MCR/aza Michael/retro-aza Michael sequence**

To a tube containing a solution in EtOH (2 mL) of the suitable *trans*-chalcone (1.1 eq) and CAN (5 mol %) was added the ethyl acetoacetate (1 eq) and butylamine (1.3 eq). The tube was sealed, placed in a CEM Discover microwave oven and subjected to microwave irradiation, programmed at 150 °C and 200 W. After a period of 2-3 min, the temperature remained constant at 150 °C. After 2.5 hours, the tube was cooled to room temperature and ammonium formate (5 eq) was added to the mixture and the reaction was continued under the same conditions for additional 60 minutes. The tube was cooled to room temperature and the solvent was removed *in vacuo* to dryness. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with petrol ether/EtOAc (9/1, v/v). Characterization data of all compounds are given below.

**Ethyl-6-amino-2,4-diphenyl-2,3-dihydrobenzoate (110).**

Prepared from (*E*)-1,3-diphenylpropenone (417 mg, 2.00 mmol), ethyl acetoacetate (0.23 mL, 1.82 mmol) and butylamine (0.23 mL, 2.37 mmol). Yield: 613 mg, (96%); yellow solid.

**Mp:** 150-151 °C.

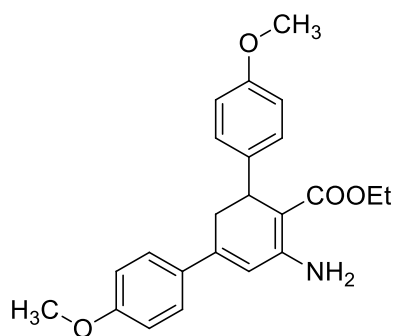
**Elemental analysis (%)** calcd for  $C_{21}H_{21}NO_2$  ( $M=319.40$ ): C, 78.97; H, 6.63; N, 4.39; found: C, 78.67; H 6.57; N, 4.38.

**IR**  $\nu_{\max}$  (film): 3390, 3287, 1644  $cm^{-1}$ .

**$^1H$  NMR** (250 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.46 – 7.09 (m, 11H), 6.23 (d,  $J=2.9$  Hz, 1H), 4.26 (d,  $J=8.6$  Hz, 1H), 4.20 – 3.98 (m, 2H), 3.23 (ddd,  $J=17.0, 8.7, 2.9$  Hz, 1H), 2.95 (dd,  $J=17.0, 1.7$  Hz, 1H), 1.19 (t,  $J=7.1$  Hz, 3H).

**$^{13}C$  NMR** (63 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  170.0, 152.7, 145.8, 145.2, 139.5, 128.5, 127.9, 127.2, 125.9, 125.7, 120.7, 91.6, 59.0, 36.7, 35.5, 14.4.

**Ethyl-6-amino-2,4-di-(4-methoxyphenyl)-2,3-dihydrobenzoate (111).**



Prepared from (*E*)-1,3-bis(4-methoxyphenyl)-2-propen-1-one (537 mg, 2.00 mmol), ethyl acetoacetate (0.23 mL, 1.82 mmol) and butylamine (0.23 mL, 2.37 mmol). Yield: 698 mg, (92%); yellow solid.

**Mp:** 158-159 °C.

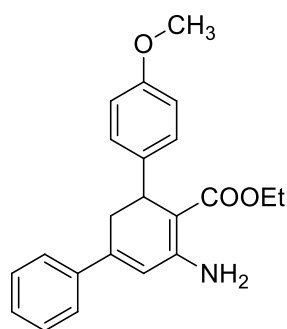
**Elemental analysis (%)** calcd for  $C_{23}H_{25}NO_4$  ( $M=379.45$ ): C, 72.80; H, 6.64; N, 3.69; found: C, 71.91; H, 6.50; N, 3.88.

**IR**  $\nu_{\max}$  (film): 3387, 2933, 1649  $cm^{-1}$ .

**$^1H$  NMR** (250 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.45 – 7.31 (m, 2H), 7.18 (dd,  $J=12.4, 8.8$  Hz, 2H), 6.94 – 6.81 (m, 2H), 6.81 – 6.69 (m, 2H), 6.16 (d,  $J=2.8$  Hz, 1H), 4.24 – 4.17 (m, 1H), 4.09 (ddt,  $J=9.4, 7.0, 3.0$  Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.14 (ddd,  $J=16.9, 8.4, 2.8$  Hz, 1H), 2.91 (dd,  $J=16.9, 1.7$  Hz, 1H), 1.20 (t,  $J=7.1$  Hz, 3H).

**$^{13}C$  NMR** (63 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  170.0, 160.0, 157.7, 152.9, 144.8, 138.1, 131.9, 128.1, 127.0, 118.8, 113.9, 113.3, 91.6, 58.9, 55.3, 55.1, 35.8, 35.5, 14.5.

**Ethyl-6-amino-2-(4-methoxyphenyl)-4-phenyl-2,3-dihydrobenzoate (112).**



Prepared from (*E*)-3-(4-methoxyphenyl)-1-phenyl-2-propen-1-one (477 mg, 2.00 mmol), ethyl acetoacetate (0.23 mL, 1.82 mmol) and butylamine (0.23 mL, 2.37 mmol). Yield: 650 mg, (93%); yellow solid.

**Mp:** 174-175 °C.

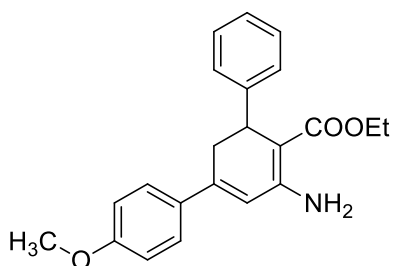
**Elemental analysis (%)** calcd for  $C_{22}H_{23}NO_3$  ( $M=349.42$ ): C, 75.62; H, 6.63; N, 4.01; found: C, 75.21; H, 6.55; N, 4.19.

**IR**  $\nu_{\max}$  (film): 3397, 3300, 1649  $cm^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR** (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.57 – 7.38 (m, 5H), 7.35 – 7.25 (m, 2H), 6.98 – 6.77 (m, 2H), 6.33 (d,  $J = 2.9$  Hz, 1H), 4.32 (t,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 4.29 – 4.12 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.31 (ddd,  $J = 16.9, 8.5, 2.9$  Hz, 1H), 3.03 (dd,  $J = 17.0, 1.7$  Hz, 1H), 1.32 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.0, 157.7, 152.6, 145.3, 139.6, 137.9, 128.5, 128.1, 125.7, 120.6, 113.3, 92.1, 59.0, 55.1, 35.8, 35.7, 14.4.

**Ethyl-6-amino-2-phenyl-4-(4-methoxyphenyl)-2,3-dihydrobenzoate (113).**



Prepared from (*E*)-1-(4-methoxyphenyl)-3-phenyl-2-propen-1-one (477 mg, 2.00 mmol), ethyl acetoacetate (0.23 mL, 1.82 mmol) and butylamine (0.23 mL, 2.37 mmol). Yield: 608 mg, (87%); yellow solid.

**Mp:** 165-166 °C.

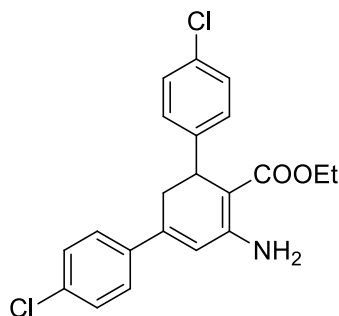
**Elemental analysis** (%) calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_3$  ( $M = 349.42$ ): C, 75.62; H, 6.63; N, 4.01; found: C, 74.19; H, 6.65; N, 4.37.

**IR**  $\nu_{\text{max}}$  (film): 3398, 2921, 1644  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR** (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.55 – 7.17 (m, 7H), 7.05 – 6.90 (m, 2H), 6.28 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 4.36 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 4.30 – 4.10 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.36 – 3.21 (m,  $J = 17.0, 8.6, 2.8$  Hz, 1H), 3.05 (dd,  $J = 17.0, 1.8$  Hz, 1H), 1.30 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.0, 160.1, 153.1, 146.0, 144.8, 131.8, 127.9, 127.2, 127.0, 125.8, 118.8, 113.9, 91.2, 58.9, 55.3, 36.7, 35.3, 14.4.

**Ethyl-6-amino-2,4-di-(4-chlorophenyl)-2,3-dihydrobenzoate (114).**



Prepared from (*E*)-1,3-bis(4-chlorophenyl)-2-propen-1-one (554 mg, 2.00 mmol), ethyl acetoacetate (0.23 mL, 1.82 mmol) and butylamine (0.23 mL, 2.37 mmol). Yield: 699 mg, (90%); yellow solid.

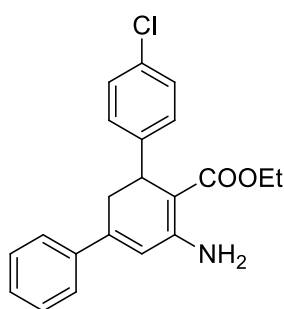
**Mp:** 163-164 °C.

**Elemental analysis** (%) calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{NO}_2$  ( $M = 388.29$ ): C, 64.96; H, 4.93; N, 3.61; found: C, 61.75; H, 4.73; N, 3.78.

**IR**  $\nu_{\text{max}}$  (film): 3398, 3305, 1650  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR** (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.48 – 7.38 (m, 4H), 7.30 (s, 4H), 6.32 (d,  $J = 2.9$  Hz, 1H), 4.33 (dd,  $J = 8.6, 1.5$  Hz, 1H), 4.30 – 4.11 (m, 2H), 3.30 (ddd,  $J = 16.9, 8.7, 2.9$  Hz, 1H), 2.94 (dd,  $J = 17.0, 1.6$  Hz, 1H), 1.29 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.0, 152.4, 144.1, 143.7, 137.7, 134.6, 131.6, 128.8, 128.5, 128.1, 126.9, 120.9, 91.4, 59.1, 36.2, 35.4, 14.4.

**Ethyl-6-amino-2-(4-chlorophenyl)-4-phenyl-2,3-dihydrobenzoate (115).**

Prepared from (*E*)-3-(4-chlorophenyl)-1-phenyl-2-propen-1-one (485 mg, 2.00 mmol), ethyl acetoacetate (0.23 mL, 1.82 mmol) and butylamine (0.23 mL, 2.37 mmol). Yield: 495 mg, (70%); yellow solid.

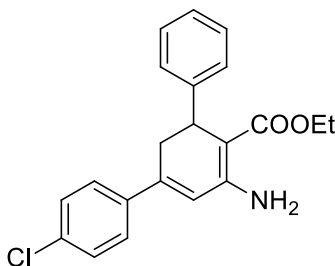
**Mp:** 134-135 °C.

**Elemental analysis** (%) calcd for C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>ClNO<sub>2</sub> (M= 353.84): C, 71.28; H, 5.70; N, 3.96; found: C, 70.96; H, 5.64; N, 4.20.

**IR**  $\nu_{\max}$  (film): 3403, 3311, 1657 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.56 – 7.42 (m, 5H), 7.39 – 7.26 (m, 4H), 6.35 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.39 – 4.32 (m, 1H), 4.31 – 4.12 (m, 2H), 3.33 (ddd, *J* = 17.0, 8.6, 2.8 Hz, 1H), 3.01 (dd, *J* = 17.0, 1.6 Hz, 1H), 1.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  169.8, 152.8, 145.0, 144.3, 139.3, 131.4, 128.7, 128.6, 128.0, 125.6, 120.5, 91.1, 59.0, 36.2, 35.4, 14.4.

**Ethyl-6-amino-2-phenyl-4-(4-chlorophenyl)-2,3-dihydrobenzoate (116).**

Prepared from (*E*)-1-(4-chlorophenyl)-3-phenyl-2-propen-1-one (485 mg, 2.00 mmol), ethyl acetoacetate (0.23 mL, 1.82 mmol) and butylamine (0.23 mL, 2.37 mmol). Yield: 580 mg, (82%); yellow solid.

**Mp:** 182-183 °C.

**Elemental analysis** (%) calcd for C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>ClNO<sub>2</sub> (M= 353.84): C, 71.28; H, 5.70; N, 3.96; found: C, 69.87; H, 5.65; N, 4.38.

**IR**  $\nu_{\max}$  (film): 3396, 3291, 1646 cm<sup>-1</sup>.

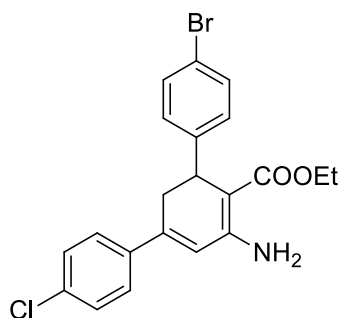
**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.48 – 7.22 (m, 11H), 6.32 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 4.37 (dd, *J* = 8.7, 1.5 Hz, 1H), 4.31 – 4.10 (m, 2H), 3.31 (ddd, *J* = 16.9, 8.7, 2.9 Hz, 1H), 3.00 (dd, *J* = 17.0, 1.7 Hz, 1H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  170.0, 152.4, 145.6, 143.9, 137.9, 134.4, 128.7, 128.0, 127.1, 127.0, 126.0, 121.0, 91.9, 59.0, 36.6, 35.4, 14.4.

**Ethyl-6-amino-2-(4-bromophenyl)-4-(4-chlorophenyl)-2,3-dihydrobenzoate (117).**

Prepared from (*E*)-1-(4-chlorophenyl)-3-(4-bromophenyl)-2-propen-1-one (643 mg, 2.00 mmol), ethyl acetoacetate (0.23 mL, 1.82 mmol) and butylamine (0.23 mL, 2.37 mmol). Yield: 753 mg, (87%); yellow solid.

**Mp:** 165-166 °C.



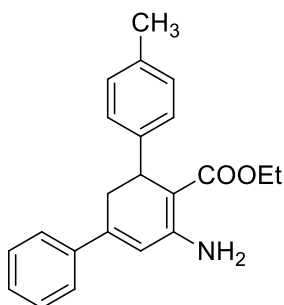
**Elemental analysis (%)** calcd for  $C_{21}H_{19}BrClNO_2$  ( $M=432.74$ ): C, 58.29; H, 4.43; N, 3.24; found: C, 58.20; H, 4.47; N, 3.65.

**IR**  $\nu_{\max}$  (film): 3397, 1651  $cm^{-1}$ .

**$^1H$  NMR** (250 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.40 – 7.28 (m, 7H), 7.21 – 7.11 (m, 2H), 6.21 (d,  $J = 2.9$  Hz, 1H), 4.21 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 4.17 – 3.98 (m, 2H), 3.17 (ddd,  $J = 16.9, 8.7, 2.9$  Hz, 1H), 2.82 (dd,  $J = 17.0, 1.6$  Hz, 1H), 1.18 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

**$^{13}C$  NMR** (63 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  169.6, 152.5, 144.6, 143.6, 137.6, 134.5, 131.0, 128.9, 128.7, 126.8, 120.8, 119.6, 91.1, 59.1, 36.1, 35.2, 14.4.

**Ethyl-6-amino-2-(4-methylphenyl)-4-phenyl-2,3-dihydrobenzoate (118).**



Prepared from (*E*)-1-phenyl-3-(*p*-tolyl)-2-propen-1-one (445 mg, 2.00 mmol), ethyl acetoacetate (0.23 mL, 1.82 mmol) and butylamine (0.23 mL, 2.37 mmol). Yield: 520 mg, (78%); yellow solid.

**Mp:** 156-157  $^{\circ}C$ .

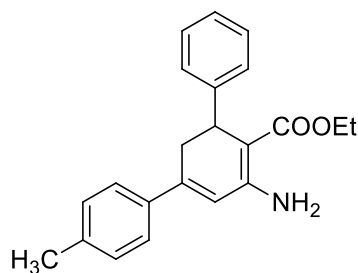
**Elemental analysis (%)** calcd for  $C_{22}H_{23}NO_2$  ( $M=333.42$ ): C, 79.25; H, 6.95; N, 4.20; found: C, 78.80; H, 6.83; N, 3.75.

**IR**  $\nu_{\max}$  (film): 3416, 3319, 1737, 1593  $cm^{-1}$ .

**$^1H$  NMR** (250 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.50 – 7.25 (m, 6H), 7.26 – 7.13 (m, 2H), 7.05 (t,  $J = 9.2$  Hz, 2H), 6.22 (d,  $J = 2.9$  Hz, 1H), 4.21 (t,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 4.18 – 4.01 (m, 2H), 3.20 (ddd,  $J = 17.0, 8.6, 2.9$  Hz, 1H), 2.94 (dd,  $J = 17.0, 1.7$  Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.20 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

**$^{13}C$  NMR** (63 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  170.0, 152.6, 145.3, 142.7, 139.5, 135.2, 128.7, 128.5, 128.5, 127.1, 125.7, 120.6, 91.9, 59.0, 36.2, 35.5, 20.9, 14.4.

**Ethyl-6-amino-2-phenyl-4-(4-tolyl)-2,3-dihydrobenzoate (119).**



Prepared from (*E*)-1-(*p*-tolyl)-3-phenyl-2-propen-1-one (445 mg, 2.00 mmol), ethyl acetoacetate (0.23 mL, 1.82 mmol) and butylamine (0.23 mL, 2.37 mmol). Yield: 487 mg, (73 %); yellow solid.

**Mp:** 187-188  $^{\circ}C$ .

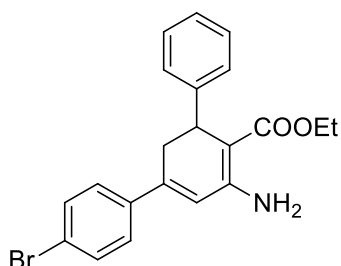
**Elemental analysis (%)** calcd for  $C_{22}H_{23}NO_2$  ( $M=333.42$ ): C, 79.25; H, 6.95; N, 4.20; found: C, 79.21; H, 6.97; N, 4.26.

**IR**  $\nu_{\max}$  (film): 3399, 3292, 2984, 1644, 1521  $cm^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR** (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.33 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 4H), 7.24 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 2H), 7.20 – 7.12 (m, 3H), 6.23 (d,  $J$  = 2.7 Hz, 1H), 4.28 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 4.23 – 4.02 (m, 2H), 3.21 (ddd,  $J$  = 17.0, 8.6, 2.7 Hz, 1H), 2.97 (dd,  $J$  = 16.9, 1.2 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.21 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.1, 153.1, 146.1, 145.3, 138.8, 136.6, 129.3, 128.1, 127.3, 126.0, 125.7, 119.9, 91.5, 59.1, 36.8, 35.4, 21.3, 14.5.

**Ethyl-6-amino-2-phenyl-4-(4-bromophenyl)-2,3-dihydrobenzoate (120).**



Prepared from (*E*)-1-(4-bromophenyl)-3-phenyl-2-propen-1-one (574 mg, 2.00 mmol), ethyl acetoacetate (0.23 mL, 1.82 mmol) and butylamine (0.23 mL, 2.37 mmol). Yield: 717 mg, (90%); yellow solid.

**Mp:** 206–207 °C.

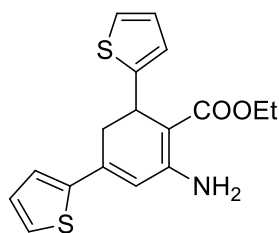
**Elemental analysis** (%) calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{BrNO}_2$  ( $M$  = 398.29): C, 63.33; H, 5.06; N, 3.52; found: C, 63.15; H, 5.16; N, 3.34.

**IR**  $\nu_{\text{max}}$  (film): 3399, 3293, 2917, 1645, 1595, 1523  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR** (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.46 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 7.27 – 7.12 (m, 7H), 6.21 (d,  $J$  = 2.9 Hz, 1H), 4.25 (dd,  $J$  = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 4.19 – 4.00 (m, 2H), 3.20 (ddd,  $J$  = 16.9, 8.7, 2.9 Hz, 1H), 2.88 (dd,  $J$  = 17.0, 1.7 Hz, 1H), 1.18 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.1, 152.5, 145.7, 144.1, 138.5, 131.8, 128.2, 127.4, 127.3, 126.1, 122.8, 121.2, 92.0, 59.2, 36.7, 35.5, 14.5.

**Ethyl-6-amino-2,4-di-(thiophen-2-yl)-2,3-dihydrobenzoate (121).**



Prepared from (*E*)-1,3-bis(thiophen-2-yl)-2-propen-1-one (441 mg, 2.00 mmol), ethyl acetoacetate (0.23 mL, 1.82 mmol) and butylamine (0.23 mL, 2.37 mmol). Yield: 517 mg, (78 %); yellow solid.

**Mp:** 147–148 °C.

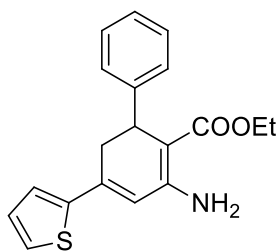
**Elemental analysis** (%) calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{S}_2$  ( $M$  = 331.45): C, 61.60; H, 5.17; N, 4.23; found: C, 61.32; H, 5.39; N, 4.11.

**IR**  $\nu_{\text{max}}$  (film): 3387, 3283, 2986, 1638, 1519  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR** (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.33 (dd,  $J$  = 5.1, 1.0 Hz, 1H), 7.26 (dd,  $J$  = 3.7, 0.9 Hz, 1H), 7.06 (dd,  $J$  = 5.1, 3.7 Hz, 1H), 7.03 (dd,  $J$  = 5.1, 3.7 Hz, 1H), 6.89 – 6.80 (m, 2H), 6.25 (d,  $J$  = 1.7 Hz, 1H), 4.53 (dd,  $J$  = 6.1, 3.1 Hz, 1H), 4.21 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 3.23 – 3.00 (m, 2H), 1.31 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169.5, 152.4, 150.1, 143.5, 139.1, 128.1, 126.7, 126.2, 125.8, 123.3, 122.8, 118.2, 93.0, 59.3, 35.4, 32.7, 14.7.



**Ethyl-6-amino-2-phenyl-4-(thiophen-2-yl)-2,3-dihydrobenzoate (122).**

Prepared from (*E*)-3-phenyl-1-(thiophen-2-yl)-2-propen-1-one (429 mg, 2.00 mmol), ethyl acetoacetate (0.23 mL, 1.82 mmol) and butylamine (0.23 mL, 2.37 mmol). Yield: 495 mg, (76 %); yellow solid.

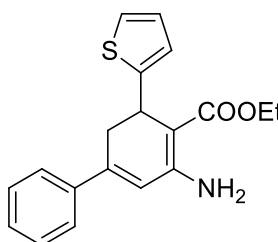
**Mp:** 178-179 °C.

**Elemental analysis** (%) calcd for C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>S (M= 325.42): C, 70.12; H, 5.88; N, 4.30; found: C, 70.35; H, 5.76; N, 4.18.

**IR**  $\nu_{\max}$  (film): 3390, 3287, 1640, 1523 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.33 – 7.19 (m, 5H), 7.19 – 7.10 (m, 2H), 7.01 (dd, *J* = 5.1, 3.7 Hz, 1H), 6.27 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.25 (dd, *J* = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 4.19 – 4.00 (m, 2H), 3.17 (ddd, *J* = 17.0, 8.6, 2.8 Hz, 1H), 2.97 (dd, *J* = 17.0, 1.8 Hz, 1H), 1.18 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  169.9, 152.7, 146.0, 143.6, 138.6, 128.2, 128.0, 127.3, 126.4, 126.1, 125.6, 118.5, 91.9, 59.1, 36.7, 35.5, 14.6.

**Ethyl-6-amino-2-(thiophen-2-yl)-4-phenyl-2,3-dihydrobenzoate (123).**

Prepared from (*E*)-1-phenyl-3-(thiophen-2-yl)-2-propen-1-one (429 mg, 2.00 mmol), ethyl acetoacetate (0.23 mL, 1.82 mmol) and butylamine (0.23 mL, 2.37 mmol). Yield: 514 mg, (79 %); yellow solid.

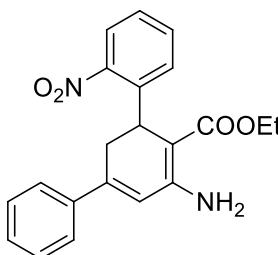
**Mp:** 138-139 °C.

**Elemental analysis** (%) calcd for C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>S (M= 325.42): C, 70.12; H, 5.88; N, 4.30; found: C, 70.25; H, 5.748; N, 4.27.

**IR**  $\nu_{\max}$  (film): 3460, 3320, 2975, 2937, 1651, 1589 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.54 – 7.45 (m, 2H), 7.44 – 7.31 (m, 3H), 7.05 – 6.96 (m, 1H), 6.88 – 6.77 (m, 2H), 6.22 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 4.54 (dd, *J* = 6.3, 2.9 Hz, 1H), 4.21 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.24 – 3.03 (m, 2H), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  169.8, 152.5, 150.2, 146.0, 139.5, 128.9, 128.8, 126.2, 126.0, 123.4, 122.6, 120.6, 92.7, 59.3, 35.5, 32.8, 14.7.

**Ethyl-6-amino-2-(nitrophenyl)-4-phenyl-2,3-dihydrobenzoate (124).**

Prepared from (*E*)-3-(2-nitrophenyl)-1-phenyl-2-propen-1-one (507 mg, 2.00 mmol), ethyl acetoacetate (0.23 mL, 1.82 mmol) and butylamine (0.23 mL, 2.37 mmol). Yield: 562 mg, (77 %); yellow solid.

**Mp:** 159-160 °C.

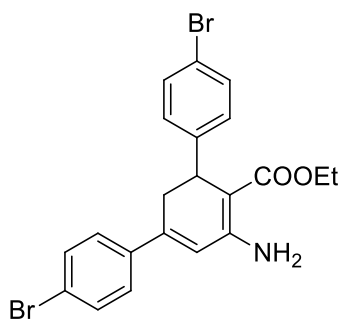
**Elemental analysis** (%) calcd for C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (M= 364.39): C, 69.22; H, 5.53; N, 7.69; found: C, 69.28; H, 5.56; N, 7.71.

**IR**  $\nu_{\max}$  (film): 3466, 3324, 2977, 1593, 1517 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.76 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.51 – 7.23 (m, 9H), 6.31 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 4.72 (dd, *J* = 10.0, 1.5 Hz, 1H), 4.07 – 3.84 (m, 2H), 3.35 (ddd, *J* = 17.7, 10.0, 2.9 Hz, 1H), 3.06 (dd, *J* = 17.8, 1.6 Hz, 1H), 1.04 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  169.5, 153.4, 149.4, 145.3, 140.6, 139.2, 132.5, 129.8, 129.0, 128.8, 127.0, 125.8, 123.9, 120.36, 91.0, 59.2, 34.1, 31.8, 14.1.

**Ethyl-6-amino-2,4-di-(4-bromophenyl)-2,3-dihydrobenzoate (125).**



Prepared from (*E*)-1,3-bis(4-bromophenyl)-2-propen-1-one (732 mg, 2.00 mmol), ethyl acetoacetate (0.23 mL, 1.82 mmol) and butylamine (0.23 mL, 2.37 mmol). Yield: 878 mg, (92 %); yellow solid.

**Mp:** 181-182 °C.

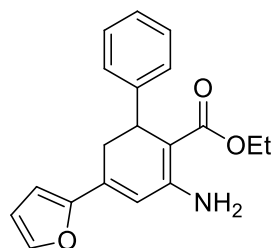
**Elemental analysis** (%) calcd for C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>Br<sub>2</sub>NO<sub>2</sub> (M= 477.19): C, 52.86; H, 4.01; N, 2.94; found: C, 52.36; H, 3.94; N, 2.82.

**IR**  $\nu_{\max}$  (film): 3396, 3313, 2980, 1652, 1525 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.47 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.23 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.14 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.21 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 4.20 (dd, *J* = 8.9, 1.6 Hz, 1H), 4.15 – 4.00 (m, 2H), 3.19 (ddd, *J* = 16.9, 8.7, 2.9 Hz, 1H), 2.81 (dd, *J* = 17.0, 1.6 Hz, 1H), 1.18 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  169.8, 152.6, 144.7, 143.8, 138.2, 131.9, 131.2, 129.09, 127.3, 123.0, 121.1, 119.9, 91.4, 59.3, 36.4, 35.4, 14.6.

**Ethyl-6-amino-2-phenyl-4-(furan-2-yl)-2,3-dihydrobenzoate (126).**



Prepared from (*E*)-3-phenyl-1-(furan-2-yl)-2-propen-1-one (396 mg, 2.00 mmol), ethyl acetoacetate (0.23 mL, 1.82 mmol) and butylamine (0.23 mL, 2.37 mmol). Yield: 458 mg, (74 %); yellow solid.

**Mp:** 172-173 °C.

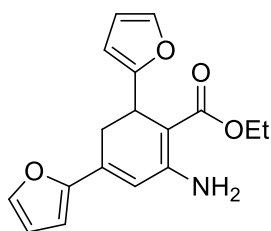
**Elemental analysis** (%) calcd for C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub> (M= 309.36): C, 73.77; H, 6.19; N, 4.53; found: C, 73.73; H, 6.21; N, 4.56.

**IR**  $\nu_{\max}$  (film): 3392, 3288, 2923, 1645, 1596, 1516 cm<sup>-1</sup>.

**$^1\text{H}$  NMR** (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.49 – 7.41 (m, 2H), 7.39 – 7.30 (m, 3H), 7.25 (d,  $J$  = 0.8 Hz, 1H), 6.25 – 6.15 (m, 1H), 6.12 (d,  $J$  = 1.7 Hz, 1H), 5.90 (d,  $J$  = 3.0 Hz, 1H), 4.30 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 4.17 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 3.18 (dd,  $J$  = 16.8, 1.0 Hz, 1H), 2.94 (ddd,  $J$  = 16.9, 7.5, 2.5 Hz, 1H), 1.24 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169.9, 158.4, 153.2, 146.0, 141.0, 139.5, 128.7, 126.0, 120.2, 110.02, 105.1, 89.5, 59.2, 32.2, 31.3, 14.7.

**Ethyl-6-amino-2,4-di-(furan-2-yl)-2,3-dihydrobenzoate (127).**



Prepared from (*E*)-1,3-bis(furan-2-yl)-2-propen-1-one (376 mg, 2.00 mmol), ethyl acetoacetate (0.23 mL, 1.82 mmol) and butylamine (0.23 mL, 2.37 mmol). Yield: 461 mg, (77 %); brown solid.

**Mp:** 110-111 °C.

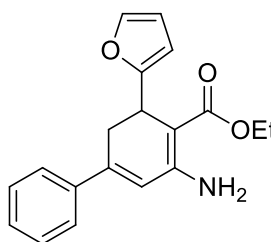
**Elemental analysis** (%) calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_4$  ( $M$  = 299.32): C, 68.21; H, 5.72; N, 4.68; found: C, 68.24; H, 5.75; N, 4.63.

**IR**  $\nu_{\text{max}}$  (film): 3431, 3319, 2929, 1649, 1592  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR** (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.41 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1H), 7.25 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 6.52 (d,  $J$  = 3.4 Hz, 1H), 6.42 (dd,  $J$  = 3.4, 1.8 Hz, 1H), 6.27 (d,  $J$  = 2.6 Hz, 1H), 6.17 (dd,  $J$  = 3.1, 1.9 Hz, 1H), 5.89 (d,  $J$  = 3.2 Hz, 1H), 4.27 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 4.15 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 3.02 (dd,  $J$  = 16.7, 1.7 Hz, 1H), 2.79 (ddd,  $J$  = 16.7, 7.6, 2.7 Hz, 1H), 1.23 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169.7, 158.2, 153.2, 152.9, 143.6, 141.1, 133.9, 116.3, 112.0, 110.1, 110.0, 105.1, 89.4, 59.2, 30.8, 29.6, 14.7.

**Ethyl-6-amino-2-(furan-2-yl)-4-phenyl-2,3-dihydrobenzoate (128).**



Prepared from (*E*)-1-phenyl-3-(furan-2-yl)-2-propen-1-one (396 mg, 2.00 mmol), ethyl acetoacetate (0.23 mL, 1.82 mmol) and butylamine (0.23 mL, 2.37 mmol). Yield: 483 mg, (78 %); brown solid.

**Mp:** 123-124 °C.

**Elemental analysis** (%) calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_3$  ( $M$  = 309.36): C, 73.77; H, 6.19; N, 4.53; found: C, 73.74; H, 6.23; N, 4.57.

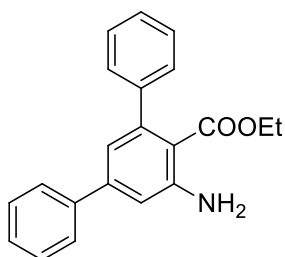
**IR**  $\nu_{\text{max}}$  (film): 3411, 3311, 2979, 1648, 1592  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR** (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.39 (d,  $J$  = 1.3 Hz, 1H), 7.30 – 7.11 (m, 5H), 6.48 – 6.31 (m, 3H), 4.20 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 4.14 – 3.97 (m, 2H), 3.03 (ddd,  $J$  = 16.8, 8.6, 2.8 Hz, 1H), 2.77 (dd,  $J$  = 16.8, 1.5 Hz, 1H), 1.14 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169.9, 153.0, 152.9, 145.9, 143.6, 133.5, 128.1, 127.4, 126.1, 116.9, 112.0, 110.0, 91.8, 59.1, 36.3, 32.9, 14.6.

**3.5.4. General procedure for the aromatization of dihydro derivatives.**

To a stirred solution of corresponding starting material, (1.5 mmol) in toluene (10 mL) was added DDQ (1.2 mmol) and the reaction mixture was stirring at room temperature for 2 h. After extraction with ethyl ether (50 mL x 3), the combined extracts were washed with H<sub>2</sub>O (50 mL) and a saturated aqueous solution of NaCl (50 mL), dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated *in vacuo*, to give a residue that was purified by flash chromatography on silica gel with petroleum ether-ethyl acetate mixture (9:1 to 8:2).

**Ethyl-6-amino-2,4-diphenylbenzoate (129).**

Prepared from ethyl-6-amino-2,4-diphenyl-2,3-dihydro benzoate (479 mg, 1.5 mmol). Yield: 471 mg, (99 %); pale yellow solid.

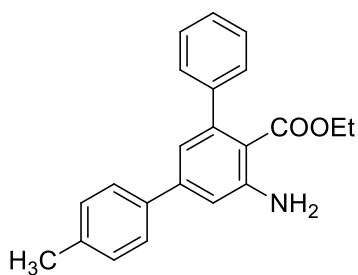
**Mp:** 117-118 °C.

**Elemental analysis** (%) calcd for C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub> (M= 317.38): C, 79.47; H, 6.03; N, 4.41; found: C, 79.52; H, 6.05; N, 4.43.

**IR**  $\nu_{\max}$  (film): 3479, 3376, 2921, 1685, 1594 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.68 – 7.59 (m, 2H), 7.50 – 7.45 (m, 1H), 7.45 – 7.35 (m, 7H), 6.96 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 5.20 (bs, 2H), 3.97 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 0.78 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  169.5, 148.7, 144.8, 144.5, 143.4, 140.3, 128.9, 128.1, 128.1, 128.0, 127.3, 126.9, 119.2, 113.9, 113.1, 60.5, 13.3.

**Ethyl-6-amino-2-phenyl-4-(4-tolyl)benzoate (130).**

Prepared from ethyl-6-amino-2-phenyl-4-(4-tolyl)-2,3-dihydro benzoate (500 mg, 1.5 mmol). Yield: 477 mg, (96 %); pale yellow solid.

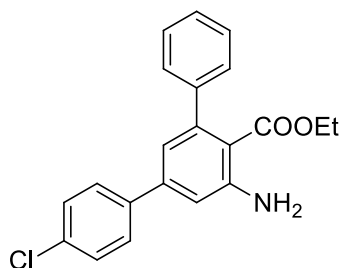
**Mp:** 122-123 °C.

**Elemental analysis** (%) calcd for C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub> (M= 331.41): C, 79.73; H, 6.39; N, 4.23; found: C, 79.69; H, 6.42; N, 4.27.

**IR**  $\nu_{\max}$  (film): 3476, 3375, 2976, 1687, 1597 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.33 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.18 (d, *J* = 1.3 Hz, 5H), 7.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.74 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 3.75 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 0.56 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  169.5, 148.8, 144.8, 144.4, 143.5, 138.0, 137.4, 129.6, 128.1, 128.0, 127.1, 126.8, 119.0, 113.7, 112.8, 60.5, 21.3, 13.3.

**Ethyl-6-amino-2-phenyl-4-(4-chlorophenyl)benzoate (131).**

Prepared from ethyl-6-amino-2-phenyl-4-(4-chlorophenyl)-2,3-dihydro benzoate (531 mg, 1.5 mmol). Yield: 501 mg, (95 %); pale yellow solid.

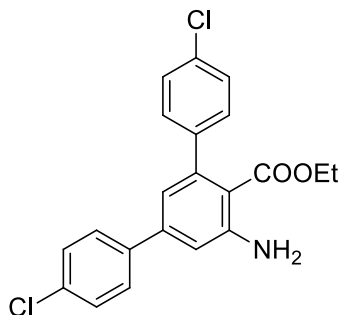
**Mp:** 95-96 °C.

**Elemental analysis (%)** calcd for C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>ClNO<sub>2</sub> (M= 351.83): C, 71.69; H, 5.16; N, 3.98; found: C, 71.73; H, 5.18; N, 4.03.

**IR**  $\nu_{\max}$  (film): 3479, 3375, 2979, 1684, 1602, 1494 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.51 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.43 – 7.29 (m, 7H), 6.86 (q, *J* = 1.8 Hz, 2H), 5.18 (s, 2H), 3.93 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 0.74 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  169.4, 148.8, 145.0, 143.2, 143.1, 138.7, 134.1, 129.0, 128.5, 128.1, 127.0, 118.8, 113.6, 113.3, 60.6, 13.3.

**Ethyl-6-amino-2,4-di-(4-chlorophenyl)benzoate (132).**

Prepared from ethyl-6-amino-2,4-di-(4-chlorophenyl)-2,3-dihydro benzoate (582 mg, 1.5 mmol). Yield: 563 mg, (97 %); white solid.

**Mp:** 156-157 °C.

**Elemental analysis (%)** calcd for C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>2</sub> (M= 386.27): C, 65.30; H, 4.44; N, 3.63; found: C, 65.34; H, 4.46; N, 3.65.

**IR**  $\nu_{\max}$  (film): 3475, 3372, 2987, 1680, 1596 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.54 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.42 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.28 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.89 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.98 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 0.84 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

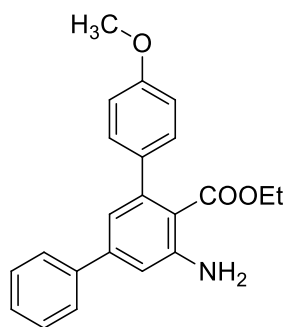
**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  169.1, 149.1, 143.8, 143.4, 141.8, 138.6, 134.3, 133.0, 129.5, 129.1, 128.5, 128.2, 118.7, 114.0, 112.8, 60.7, 13.4.

**Ethyl-6-amino-2-phenyl-4-(4-methoxyphenyl)benzoate (133).**

Prepared from ethyl-6-amino-2-(4-methoxyphenyl)-4-phenyl-2,3-dihydro benzoate (524 mg, 1.5 mmol). Yield: 506 mg, (97 %); white solid.

**Mp:** 95-96 °C.

**Elemental analysis (%)** calcd for C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub> (M= 347.41): C, 76.06; H, 6.09; N, 4.03; found: C, 76.03; H, 6.05; N, 4.06.

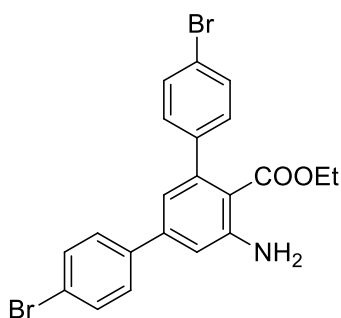


**IR**  $\nu_{\max}$  (film): 3479, 3376, 2980, 1682, 1601, 1512  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR** (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.54 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.40 – 7.31 (m, 5H), 6.96 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.87 (q,  $J = 1.7$  Hz, 2H), 5.16 (s, 2H), 3.92 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 0.73 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169.5, 159.8, 148.8, 144.9, 144.0, 143.5, 132.7, 128.4, 128.1, 128.0, 126.9, 118.9, 114.3, 113.4, 112.5, 60.4, 55.5, 13.3.

#### Ethyl-6-amino-2,4-di-(4-bromophenyl)benzoate (134).



Prepared from ethyl-6-amino-2,4-di-(4-bromophenyl)-2,3-dihydro benzoate (716 mg, 1.5 mmol). Yield: 684 mg, (96 %); pale yellow solid.

**Mp**: 156–157 °C.

**Elemental analysis** (%) calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{Br}_2\text{NO}_2$  ( $M = 475.17$ ): C, 53.08; H, 3.61; N, 2.95; found: C, 53.12; H, 3.64; N, 2.91.

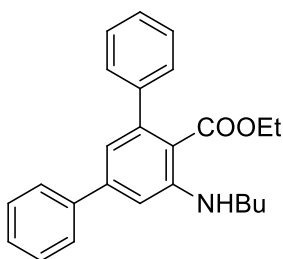
**IR**  $\nu_{\max}$  (film): 3481, 3377, 2979, 1688, 1604  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR** (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.55 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.50 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.44 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.19 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.86 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 6.78 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 3.95 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 0.81 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169.0, 149.1, 143.9, 143.4, 142.3, 139.0, 132.1, 131.1, 129.8, 128.8, 122.6, 121.1, 118.6, 114.0, 112.8, 60.7, 13.4.

#### Ethyl-6-butylamino-2,4-diphenylbenzoate (135).

Prepared from ethyl-6-butylamino-2,4-diphenyl-2,3-dihydro benzoate (563 mg, 1.5 mmol). Yield: 521 mg, (93%); yellow solid.



**Mp**: 71–72 °C.

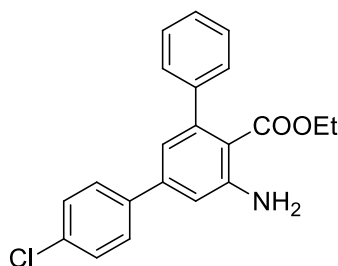
**Elemental analysis** (%) calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{NO}_2$  ( $M = 373.49$ ): C, 80.40; H, 7.29; N, 3.75; found: C, 80.61; H, 7.24; N, 3.88.

**IR**  $\nu_{\max}$  (film): 3389, 2958, 2930, 1682, 1567, 1428, 1248, 1111, 1064  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR** (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.78 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.08 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 1.58 (sextet,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 1.77 (quin,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.34 (q,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 3.98 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 6.67 (bt,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 6.93 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 6.97 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.38–7.55 (m, 8H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 63 MHz)  $\delta$  13.6, 14.4, 20.9, 31.8, 43.6, 60.7, 109.1, 112.2, 117.8, 127.1, 127.8, 128.4, 128.5, 129.2, 141.5, 144.3, 145.3, 145.5, 150.2, 170.4.

**Ethyl-6-amino-2-phenyl-4-(4-methoxyphenyl)benzoate (136).**



Prepared from ethyl-6-amino-2-phenyl-4-(4-chlorophenyl)-2,3-dihydro benzoate (531 mg, 1.5 mmol). Yield: 486 mg, (92 %); yellow solid.

**Mp:** 85-86 °C.

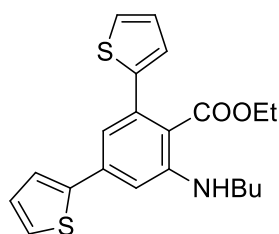
**Elemental analysis** (%) calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{ClNO}_2$  ( $M=351.83$ ): C, 73.61; H, 6.42; N, 3.43; found: C, 73.63; H, 6.34; N, 3.69.

**IR**  $\nu_{\text{max}}$  (film): 3393, 2959, 2930, 1682, 1579, 1493, 1248, 1110, 1014  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR** (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.72 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.01 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.52 (sextet,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 1.73 (quin,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.27 (q,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 3.91 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 6.56 (bt,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 6.80-6.83 (m, 2H), 7.29-7.44 (m, 7H), 7.58 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13.5, 14.4, 20.8, 31.7, 43.6, 60.8, 108.8, 112.4, 117.4, 127.2, 128.3, 128.4, 128.9, 129.3, 134.4, 139.8, 143.9, 144.1, 145.6, 150.1, 170.2.

**Ethyl-6-amino-2,4-di-(thiophen-2-yl)benzoate (137).**



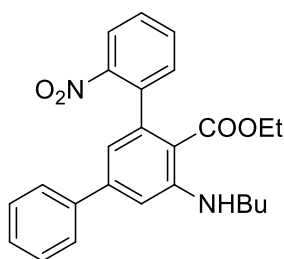
Prepared from Ethyl-6-butylamino-2,4-di-(thiophen-2-yl)-2,3-dihydro benzoate (582 mg, 1.5 mmol). Yield: 549 mg, (95 %); brown oil.

**Elemental analysis** (%) calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_2\text{S}_2$  ( $M=385.54$ ): C, 65.42; H, 6.01; N, 3.63; found: C, 65.45; H, 6.005; N, 3.64,

**IR**  $\nu_{\text{max}}$  (film): 3384, 2955, 2927, 2867, 1678, 1566  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR** (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.38 (dd,  $J = 3.6, 1.1$  Hz, 1H), 7.34 – 7.27 (m, 2H), 7.09 (dd,  $J = 5.0, 3.7$  Hz, 1H), 7.03 (dd,  $J = 5.0, 3.5$  Hz, 1H), 6.98 (dd,  $J = 3.0, 1.4$  Hz, 2H), 6.89 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 4.00 (q,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 3.23 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 1.76 – 1.64 (m, 2H), 1.57 – 1.42 (m, 2H), 1.00 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 0.89 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169.6, 149.5, 144.7, 143.8, 137.6, 137.0, 128.1, 126.9, 125.8, 125.4, 125.0, 124.3, 116.7, 112.9, 107.8, 60.7, 43.2, 31.3, 20.4, 14.0, 13.4.

**Ethyl-6-butylamino-2-(2-nitrophenyl)-4-phenylbenzoate (138).**

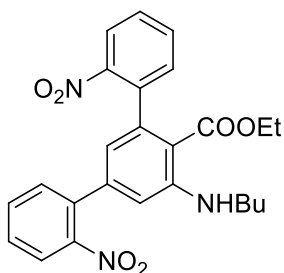
Prepared from Ethyl-6-butylamino-2-(2-nitrophenyl)-4-phenyl-2,3-dihydro benzoate (632 mg, 1.5 mmol). Yield: 572 mg, (91 %); brown oil.

**Elemental analysis (%)** calcd for  $C_{25}H_{26}N_2O_4$  ( $M=418.48$ ): C, 71.75; H, 6.26; N, 6.69; found: C, 71.79; H, 6.24; N, 6.65.

**IR**  $\nu_{\max}$  (film): 2925, 2854, 1656, 1595, 1522  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR** (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.06 (dd,  $J=8.1, 1.2$  Hz, 1H), 7.76 – 7.55 (m, 3H), 7.54 – 7.31 (m, 6H), 6.94 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H), 6.60 (d,  $J=1.7$  Hz, 1H), 3.91 (q,  $J=7.2$  Hz, 2H), 3.31 (q,  $J=6.8$  Hz, 2H), 1.84 – 1.67 (m, 2H), 1.66 – 1.35 (m, 2H), 1.02 (t,  $J=7.3$  Hz, 3H), 0.72 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.1, 151.1, 147.4, 144.9, 141.3, 140.0, 139.7, 131.8, 130.7, 128.3, 127.8, 126.9, 123.4, 115.6, 109.1, 108.0, 59.6, 42.7, 30.9, 20.1, 13.6, 12.8.

**Ethyl-6-butylamino-2,4-di-(2-nitrophenyl)benzoate (139).**

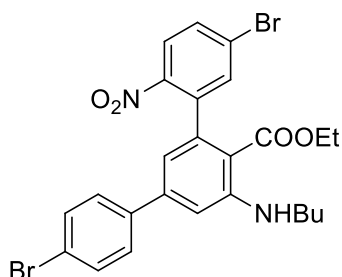
Prepared from Ethyl-6-butylamino-2,4-di(2-nitrophenyl)-2,3-dihydro benzoate (699 mg, 1.5 mmol). Yield: 612 mg, (88 %); brown oil.

**Elemental analysis (%)** calcd for  $C_{25}H_{25}N_3O_6$  ( $M=463.48$ ): C, 64.79; H, 5.44; N, 9.07; found: C, 64.82; H, 5.47; N, 9.13.

**IR**  $\nu_{\max}$  (film): 2959, 2932, 2870, 1676, 1524  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR** (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.01 (dd,  $J=8.1, 1.2$  Hz, 1H), 7.85 (d,  $J=7.7$  Hz, 1H), 7.68 – 7.39 (m, 6H), 7.29 (dd,  $J=7.6, 1.5$  Hz, 1H), 6.64 (d,  $J=1.7$  Hz, 1H), 6.29 (d,  $J=1.7$  Hz, 1H), 3.87 (q,  $J=7.2$  Hz, 2H), 3.24 – 3.08 (m, 2H), 1.77 – 1.59 (m, 2H), 1.55 – 1.40 (m, 2H), 0.97 (t,  $J=7.3$  Hz, 3H), 0.69 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.7, 151.6, 149.5, 148.1, 142.1, 142.0, 139.9, 136.2, 132.8, 132.7, 132.1, 131.5, 129.1, 127.9, 124.5, 124.1, 116.7, 110.8, 109.6, 60.6, 43.4, 31.6, 20.8, 14.3, 13.5.

**Ethyl-6-butylamino-2-(2-nitro-5-bromophenyl)-4-(4-bromophenyl)benzoate (140).**

Prepared from Ethyl-6-butylamino-2-(2-nitro-5-bromophenyl)-4-(4-bromophenyl)-2,3-dihydro benzoate (867 mg, 1.5 mmol). Yield: 795 mg, (92 %); brown oil.

**Elemental analysis (%)** calcd for  $C_{25}H_{24}Br_2N_2O_4$  ( $M=576.28$ ): C, 52.10; H, 4.20; N, 4.86; found: C, 52.13; H, 4.25; N, 4.91.

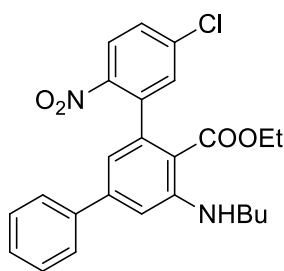
**IR**  $\nu_{\max}$  (film): 2958, 2929, 2869, 1676, 1523  $\text{cm}^{-1}$ .



**$^1\text{H}$  NMR** (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.72 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.58 (t,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 7.42 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 7.39 – 7.30 (m, 2H), 7.25 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.66 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 6.28 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 3.82 – 3.62 (m, 2H), 3.06 (q,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 1.60 – 1.45 (m, 2H), 1.37 – 1.19 (m, 2H), 0.79 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 0.56 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.2, 151.9, 146.7, 144.3, 141.9, 140.7, 139.2, 134.0, 132.0, 130.6, 129.0, 127.0, 125.4, 122.7, 115.4, 109.8, 108.3, 60.3, 43.2, 31.3, 20.6, 14.1, 13.4.

**Ethyl-6-butylamino-2-(2-nitro-5-chlorophenyl)-4-phenylbenzoate (141).**



Prepared from Ethyl-6-butylamino-2-(2-nitro-5-chlorophenyl)-4-phenyl-2,3-dihydro benzoate (683 mg, 1.5 mmol). Yield: 605 mg, (89 %); brown oil.

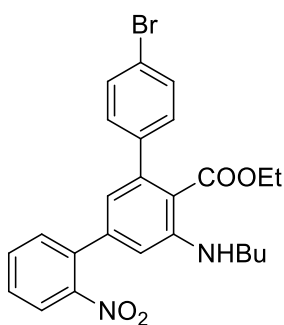
**Elemental analysis** (%) calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}_4$  ( $M = 452.93$ ): C, 66.29; H, 5.56; N, 6.18; found: C, 66.34; H, 5.54; N, 6.23.

**IR**  $\nu_{\text{max}}$  (film): 2957, 2928, 2866, 1671, 1563, 1523  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR** (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.04 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.68 – 7.56 (m, 2H), 7.47 (dd,  $J = 8.7, 2.4$  Hz, 1H), 7.47 – 7.40 (m, 3H), 7.35 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 6.98 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 6.59 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 4.11 – 3.85 (m, 2H), 3.32 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 1.91 – 1.66 (m, 2H), 1.63 – 1.39 (m, 2H), 1.03 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 0.80 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.2, 151.6, 146.2, 145.7, 142.1, 140.6, 140.2, 138.6, 131.1, 128.9, 128.4, 127.4, 125.4, 116.0, 110.3, 108.1, 60.3, 43.4, 31.3, 20.6, 14.1, 13.4.

**Ethyl-6-butylamino-2-(4-bromophenyl)-4-(2-nitrophenyl)benzoate (142).**



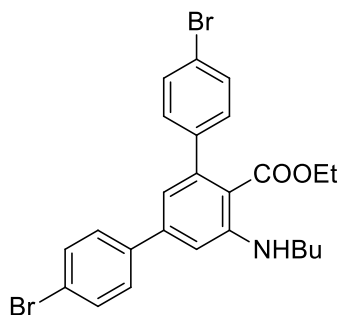
Prepared from Ethyl-6-butylamino-2-(4-bromophenyl)-4-(2-nitrophenyl)-2,3-dihydro benzoate (750 mg, 1.5 mmol). Yield: 702 mg, (94 %); brown oil.

**Elemental analysis** (%) calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{BrN}_2\text{O}_4$  ( $M = 497.38$ ): C, 60.37; H, 5.07; N, 5.63; found: C, 60.42; H, 5.12; N, 5.65.

**IR**  $\nu_{\text{max}}$  (film): 2957, 2925, 1724, 1683, 1521  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR** (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.89 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.69 – 7.59 (m, 1H), 7.57 – 7.45 (m, 4H), 7.24 – 7.13 (m, 2H), 6.63 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 6.50 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 3.95 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.18 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 1.79 – 1.60 (m, 2H), 1.56 – 1.36 (m, 2H), 0.99 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 0.79 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169.5, 149.7, 143.8, 142.4, 141.3, 136.1, 132.5, 131.7, 131.1, 129.9, 128.7, 124.2, 121.0, 117.4, 112.1, 109.9, 60.7, 43.3, 31.3, 20.5, 14.0, 13.3.

**Ethyl-6-butylamino-2,4-di-(4-bromophenyl)-2,3-dihydrobenzoate (143).**

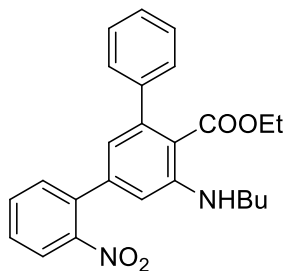
Prepared from ethyl-6-butylamino-2,4-di-(4-bromophenyl)-2,3-dihydro benzoate (800 mg, 1.5 mmol). Yield: 733 mg, (92 %); brown oil.

**Elemental analysis** (%) calcd for  $C_{25}H_{25}Br_2NO_2$  ( $M=531.28$ ): C, 56.52; H, 4.74; N, 2.64; found: C, 56.30; H, 4.83; N, 2.68.

**IR**  $\nu_{max}$  (film): 3381, 2956, 2927, 1676, 1595  $cm^{-1}$ .

**$^1H$  NMR** (250 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.64 – 7.45 (m, 6H), 7.22 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 6.85 (d,  $J=1.7$  Hz, 1H), 6.73 (d,  $J=1.7$  Hz, 1H), 3.96 (q,  $J=7.2$  Hz, 2H), 3.28 (t,  $J=7.0$  Hz, 2H), 1.82 – 1.67 (m, 2H), 1.61 – 1.42 (m, 2H), 1.03 (t,  $J=7.3$  Hz, 3H), 0.82 (t,  $J=7.1$  Hz, 3H).

**$^{13}C$  NMR** (63 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  169.4, 150.0, 144.1, 143.7, 142.8, 139.7, 131.9, 131.0, 129.7, 128.9, 122.3, 120.8, 116.7, 111.4, 108.7, 60.5, 43.2, 31.3, 20.4, 14.0, 13.3.

**Ethyl-6-butylamino-2-phenyl-4-(2-nitrophenyl)benzoate (144).**

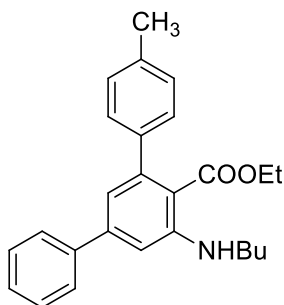
Prepared from ethyl-6-amino-2-phenyl-4-(2-nitrophenyl)-2,3-dihydro benzoate (520 mg, 1.5 mmol). Yield: 515 mg, (82 %); brown oil.

**Elemental analysis** (%) calcd for  $C_{25}H_{26}N_2O_4$  ( $M=418.48$ ): C, 71.75; H, 6.26; N, 6.69; found: C, 71.54; H, 6.21; N, 6.74.

**IR**  $\nu_{max}$  (film): 3386, 2957, 2928, 1679, 1563  $cm^{-1}$ .

**$^1H$  NMR** (250 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.88 (dd,  $J=8.4, 1.2$  Hz, 1H), 7.68 – 7.59 (m, 1H), 7.56 – 7.47 (m, 2H), 7.41 – 7.30 (m, 5H), 6.62 (d,  $J=1.5$  Hz, 1H), 6.57 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H), 3.91 (q,  $J=7.2$  Hz, 2H), 3.18 (t,  $J=7.0$  Hz, 2H), 1.76 – 1.61 (m, 3H), 1.57 – 1.38 (m, 2H), 0.99 (t,  $J=7.3$  Hz, 3H), 0.72 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H).

**$^{13}C$  NMR** (63 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  169.8, 149.4, 149.4, 145.0, 143.3, 141.1, 136.3, 132.4, 131.8, 128.6, 128.2, 128.0, 126.9, 124.1, 117.7, 112.8, 109.5, 60.6, 43.3, 31.3, 20.5, 14.1, 13.2.

**Ethyl-6-butylamino-2-(4-tolyl)-4-phenylbenzoate (145).**

Prepared from ethyl-6-amino-2-(4-tolyl)-4-phenyl-2,3-dihydro benzoate (584 mg, 1.5 mmol). Yield: 552 mg, (95 %); yellow oil.

**Elemental analysis** (%) calcd for  $C_{26}H_{29}NO_2$  ( $M=387.51$ ): C, 80.59; H, 7.54; N, 3.61; found: C, 79.62; H, 7.29; N, 3.73.

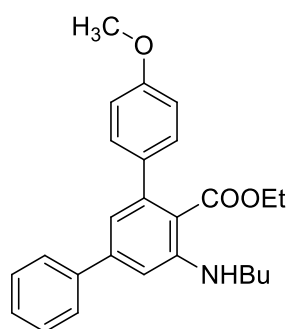
**IR**  $\nu_{max}$  (film): 3390, 2958, 2929, 1682, 1567, 1429, 1248,

1110, 1064  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR** (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.77 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.02 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.53 (sextet,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 1.71 (quin,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 3.28 (q,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 3.94 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 6.48 (bt,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 6.87 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 6.88 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.21 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.27 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.37-7.51 (m, 3H), 7.66 (dd,  $J = 8.3, 1.6$  Hz, 2H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13.6, 14.4, 20.8, 21.6, 31.8, 43.6, 60.8, 108.9, 112.4, 117.8, 127.7, 128.2, 128.3, 128.9, 129.1, 136.8, 141.2, 141.5, 145.1, 145.3, 149.9, 170.5.

#### Ethyl-6-butylamino-2-(4-methoxyphenyl)-4-phenylbenzoate (146).



Prepared from ethyl-6-butylamino-2-(4-methoxyphenyl)-4-phenyl-2,3-dihydro benzoate (608 mg, 1.5 mmol). Yield: 545 mg, (90 %); yellow oil.

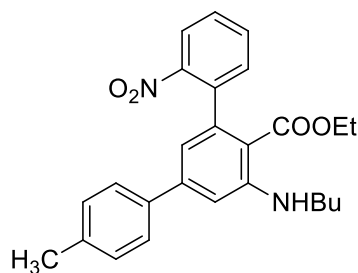
**Elemental analysis** (%) calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{NO}_3$  ( $M = 403.51$ ): C, 77.39; H, 7.24; N, 3.47; found: C, 77.33; H, 7.28; N, 3.59.

**IR**  $\nu_{\text{max}}$  (film): 3388, 2958, 2932, 1682, 1566, 1517, 1246, 1111, 1034  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR** (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.82 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.02 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.53 (sextet,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 1.71 (quin,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.28 (q,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.97 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 6.43 (bt,  $J = 4.7$  Hz, 1H), 6.86-6.87 (m, 2H), 6.95 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.31 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.40-7.50 (m, 3H), 7.66 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13.8, 14.4, 20.8, 31.8, 43.6, 55.8, 60.8, 108.8, 112.5, 113.8, 117.8, 127.7, 128.3, 129.1, 129.5, 136.7, 141.5, 144.8, 145.1, 149.9, 159.1, 170.5.

#### Ethyl-6-butylamino-2-(2-nitrophenyl)-4-(4-tolyl)benzoate (147).



Prepared from Ethyl-6-butylamino-2-(2-nitrophenyl)-4-(4-methylphenyl)-2,3-dihydro benzoate (653 mg, 1.5 mmol). Yield: 584 mg, (90 %); brown oil.

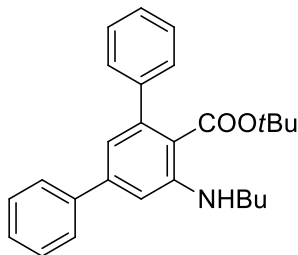
**Elemental analysis** (%) calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$  ( $M = 432.51$ ): C, 72.20; H, 6.53; N, 6.48; found: C, 72.17; H, 6.56; N, 6.52.

**IR**  $\nu_{\text{max}}$  (film): 3354, 2957, 2927, 2868, 1670, 1598  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR** (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.03 (dd,  $J = 8.1, 1.2$  Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.61 – 7.40 (m, 4H), 7.29 (dd,  $J = 7.5, 1.4$  Hz, 1H), 7.22 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 6.90 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 6.56 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 3.88 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.28 (q,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.82 – 1.65 (m, 2H), 1.57 – 1.46 (m, 2H), 0.99 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 0.69 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.6, 151.7, 148.0, 145.3, 141.7, 140.3, 138.2, 137.6, 132.3, 131.2, 129.6, 127.4, 127.2, 123.9, 115.9, 109.4, 108.3, 60.1, 43.2, 31.4, 21.3, 20.6, 14.1, 13.3.

***Tert*-butyl-6-butylamino-2,4-diphenyl-2,3-dihydrobenzoate (148).**



Prepared from *tert*-butyl-6-butylamino-2,4-diphenylbenzoate (605 mg, 1.5 mmol). Yield: 548 mg, (91%); yellow oil.

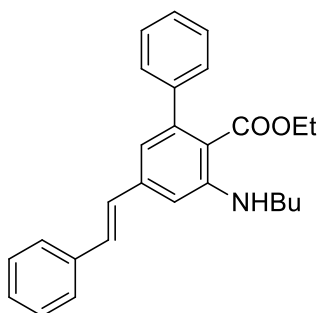
**Elemental analysis** (%) calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{NO}_2$  ( $M = 401.54$ ): C, 80.76; H, 7.78; N, 3.49; found: C, 80.95; H, 7.91; N, 3.39.

**IR**  $\nu_{\text{max}}$  (film): 3389, 2958, 2930, 1682, 1567, 1428, 1248, 1111, 1064  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR** (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.03 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.18 (s, 9H), 1.54 (sextet,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 1.76 (quin,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.30 (q,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 6.59 (bt,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 6.83 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1H), 6.91 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1H), 7.36-7.51 (m, 8H), 7.66 (dd,  $J = 8.3, 1.4$  Hz, 2H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 63 MHz)  $\delta$  14.4, 20.8, 27.9, 31.8, 43.6, 81.5, 109.1, 113.8, 117.8, 127.0, 127.7, 128.2, 128.3, 128.9, 129.1, 141.6, 144.4, 144.7, 145.1, 149.9, 169.4.

**Ethyl 6-butylamino-2-phenyl-4-styrylbenzoate (149).**



Prepared from ethyl 6-butylamino-2-phenyl-4-styryl-2,3-dihydro benzoate (602 mg, 1.5 mmol). Yield: 557 mg, (93 %); yellow solid.

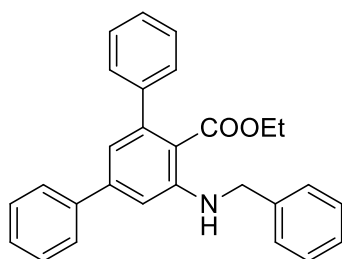
**Mp:** 70-71  $^{\circ}\text{C}$ .

**Elemental analysis** (%) calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{NO}_2$  ( $M = 399.52$ ): C, 81.17; H, 7.32; N, 3.51; found: C, 81.42; H, 7.20; N, 3.71.

**IR**  $\nu_{\text{max}}$  (film): 3388, 2958, 2929, 1680, 1567, 1448, 1239, 1102, 1018  $\text{cm}^{-1}$

**$^1\text{H}$  NMR** (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.72 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.04 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.55 (sextet,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 1.72 (quin,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.29 (q,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 3.90 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 6.62 (bt,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 6.80 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1H), 6.84 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1H), 7.11 (d,  $J = 16.3$  Hz, 1H), 7.21 (d,  $J = 16.3$  Hz, 1H), 7.27-7.43 (m, 8H), 7.56 (dd,  $J = 8.6, 1.4$  Hz, 2H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13.5, 14.4, 20.8, 31.8, 43.6, 60.6, 108.8, 112.1, 116.5, 127.0, 127.1, 128.3, 128.4, 128.9, 129.1, 130.9, 137.4, 141.0, 144.4, 145.5, 150.3, 170.2.

**Ethyl-6-benzylamino-2,4-diphenylbenzoate (150).**

Prepared from ethyl-6-benzylamino-2,4-diphenyl-2,3-dihydro benzoate (614 mg, 1.5 mmol). Yield: 489 mg, (78 %); yellow oil.

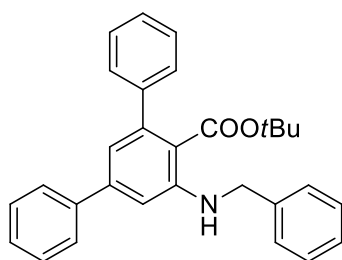
**Mp:** 117-118 °C.

**Elemental analysis (%)** calcd for C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub> (M= 407.50): C, 82.53; H, 6.18; N, 3.44; found: C, 82.63; H, 6.25; N, 3.60.

**IR**  $\nu_{\max}$  (film): 3396, 3029, 2980, 1682, 1565, 1426, 1259, 1230, 1113, 1062 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0.74 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 3.93 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.54 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 6.89-6.91 (m, 2H), 7.04 (bt, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.32-7.48 (m, 13H), 7.55 (dd, *J* = 8.2, 1.8 Hz, 2H).

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  13.5, 48.1, 60.8, 109.6, 112.7, 118.3, 127.2, 127.6, 127.7, 128.3, 128.4, 128.5, 129.1, 129.2, 139.3, 141.2, 144.1, 145.1, 145.4, 149.7, 170.3.

***t*-Butyl 2-benzylamino-2,4-diphenylbenzoate (151).**

Prepared from *t*-butyl 2-benzylamino-2,4-diphenyl-2,3-dihydro benzoate (656 mg, 1.5 mmol). Yield: 510 mg, (78 %); yellow solid.

**Mp:** 110-111 °C.

**Elemental analysis (%)** calcd for C<sub>30</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>2</sub> (M= 435.56): C, 82.73; H, 6.71; N, 3.22; found: C, 82.05; H, 6.65; N, 3.35.

**IR**  $\nu_{\max}$  (film): 3388, 3030, 2978, 1681, 1566, 1367, 1270, 1168, 1122 cm<sup>-1</sup>.

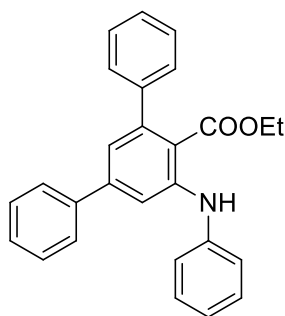
**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.18 (s, 9H), 4.55 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.10 (bt, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.32-7.48 (m, 13H), 7.54 (dd, *J* = 8.3, 1.7 Hz, 2H).

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  27.9, 48.1, 81.7, 109.6, 114.3, 118.4, 127.1, 127.6, 127.7, 128.2, 128.4, 128.9, 129.1, 129.2, 139.5, 141.3, 144.3, 144.6, 145.1, 149.5, 169.4.

**Ethyl-6-phenylamino-2,4-diphenylbenzoate (152).**

Prepared from ethyl-6-phenylamino-2,4-diphenyl-2,3-dihydro benzoate (396 mg, 1.0 mmol). Yield: 370 mg, (94 %); pale yellow solid.

**Mp:** 102-103 °C.



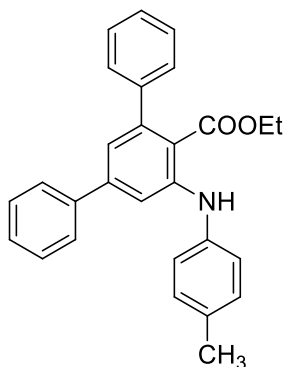
**Elemental analysis** (%) calcd for  $C_{27}H_{23}NO_2$  ( $M = 393.48$ ): C, 82.42; H, 5.89; N, 3.56; found: C, 82.47; H, 5.83; N, 3.52.

**IR**  $\nu_{\max}$  (film): 3371, 3012, 2980, 1683, 1588, 1557  $cm^{-1}$ .

**$^1H$  NMR** (250 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.27 (bs, 1H), 7.69 – 7.60 (m, 3H), 7.54 – 7.30 (m, 13H), 7.18 – 7.07 (m, 2H), 4.02 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 0.83 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).

**$^{13}C$  NMR** (63 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  169.7, 145.0, 144.7, 144.2, 143.0, 141.7, 140.4, 129.6, 128.9, 128.2, 128.1, 127.3, 127.1, 122.6, 120.6, 116.5, 113.1, 60.9, 13.2.

### Ethyl-6-(4-methylphenylamino)-2,4-diphenylbenzoate (153).



Prepared from ethyl-6-(4-methylphenylamino)-2,4-diphenyl-2,3-dihydro benzoate (614 mg, 1.5 mmol). Yield: 568 mg, (93 %); yellow solid.

**Mp**: 127-128  $^{\circ}C$ .

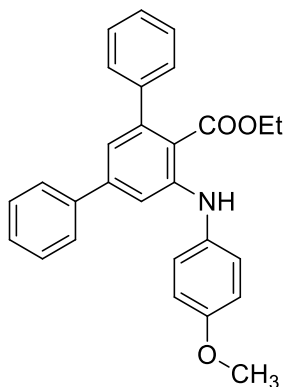
**Elemental analysis** (%) calcd for  $C_{28}H_{25}NO_2$  ( $M = 407.50$ ): C, 82.53; H, 6.18; N, 3.44; found: C, 82.63; H, 6.24; N, 3.60.

**IR**  $\nu_{\max}$  (film): 3368, 2980, 2958, 1684, 1560, 1407, 1257, 1103  $cm^{-1}$ .

**$^1H$  NMR** (250 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  0.79 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 2.39 (s, 3H), 3.98 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.07 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 7.19-7.23 (m, 4H), 7.38-7.48 (m, 8H), 7.52 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 7.59 (dd,  $J = 8.3, 1.7$  Hz, 2H), 8.17 (bs, 1H).

**$^{13}C$  NMR** (63 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  13.6, 21.3, 61.2, 112.8, 115.9, 120.4, 121.9, 127.4, 127.7, 128.4, 128.5, 129.2, 130.5, 132.9, 139.2, 140.8, 143.5, 144.6, 145.0, 146.3, 170.1.

### Ethyl-6-(4-methoxyphenylamino)-2,4-diphenylbenzoate (154).



Prepared from ethyl-6-(4-methoxyphenylamino)-2,4-diphenyl-2,3-dihydro benzoate (638 mg, 1.5 mmol). Yield: 604 mg, (93 %); yellow solid.

**Mp**: 109-110  $^{\circ}C$ .

**Elemental analysis** (%) calcd for  $C_{28}H_{25}NO_3$  ( $M = 423.50$ ): C, 79.41; H, 5.95; N, 3.31; found: C, 79.95; H, 5.99; N, 3.52.

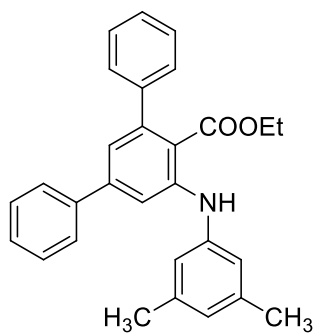
**IR**  $\nu_{\max}$  (film): 3367, 2980, 2905, 1683, 1561, 1513, 1408, 1242, 1103  $cm^{-1}$ .

**$^1H$  NMR** (250 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  0.77 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 3.86 (s,

3H), 3.97 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 6.95 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.01 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 7.26 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.30 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 7.36-7.46 (m, 8H), 7.55 (dd,  $J = 8.2, 2.0$  Hz, 2H), 8.12 (bs, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13.6, 55.9, 61.6, 111.9, 114.7, 115.2, 119.8, 125.0, 127.3, 127.6, 128.3, 128.4, 128.5, 129.1, 134.6, 140.9, 143.7, 144.7, 145.2, 147.6, 156.6, 170.2.

#### Ethyl-6-(3,5-dimethylphenyl)amino-2,4-diphenylbenzoate (155).



Prepared from ethyl-6-(3,5-dimethylphenyl)amino-2,4-diphenyl-2,3-dihydro benzoate (424 mg, 1.0 mmol). Yield: 392 mg, (93 %); green oil.

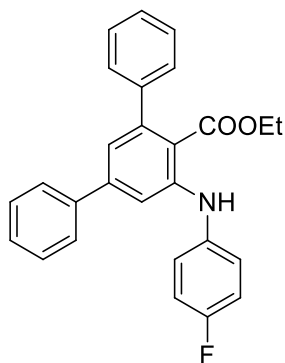
**Elemental analysis** (%) calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{NO}_2$  ( $M = 421.53$ ): C, 82.63; H, 6.46; N, 3.32; found: C, 82.68; H, 6.43; N, 3.36.

**IR**  $\nu_{\text{max}}$  (film): 3375, 3029, 2918, 1685, 1599, 1561  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.49 (s, 1H), 7.90 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.84 – 7.75 (m, 2H), 7.71 – 7.51 (m, 9H), 7.34 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.19 (s, 2H), 6.94 (s, 1H), 4.20 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 2.56 (s, 6H), 1.00 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169.5, 145.1, 144.5, 143.9, 143.0, 141.6, 140.3, 139.0, 128.7, 128.0, 128.0, 127.9, 127.1, 126.9, 124.3, 120.2, 118.2, 116.4, 113.3, 60.6, 21.3, 13.1.

#### Ethyl-6-(4-fluorophenyl)amino-2,4-diphenylbenzoate (156).



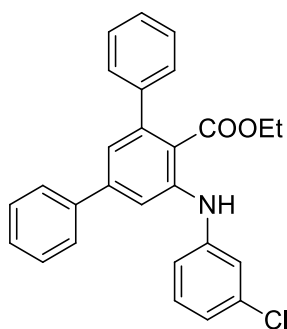
Prepared from ethyl-6-(4-fluorophenyl)amino-2,4-diphenyl-2,3-dihydro benzoate (414 mg, 1.0 mmol). Yield: 370 mg, (90 %); brown oil.

**Elemental analysis** (%) calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{FNO}_2$  ( $M = 411.47$ ): C, 78.81; H, 5.39; N, 3.40; found: C, 78.86; H, 5.34; N, 3.42.

**IR**  $\nu_{\text{max}}$  (film): 3364, 3025, 2980.8, 2899, 1682, 1596  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.37 (s, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.60 – 7.44 (m, 9H), 7.42 – 7.32 (m, 2H), 7.23 – 7.13 (m, 3H), 4.10 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 0.89 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169.6, 160.8, 157.0, 146.0, 144.8, 144.3, 143.0, 140.2, 137.5, 137.4, 128.8, 128.1, 128.0, 127.1, 127.0, 123.4, 123.3, 120.2, 116.4, 116.0, 115.4, 112.0, 77.2, 60.8, 13.1.

**Ethyl-6-(3-chlorophenyl)amino-2,4-diphenylbenzoate (157).**

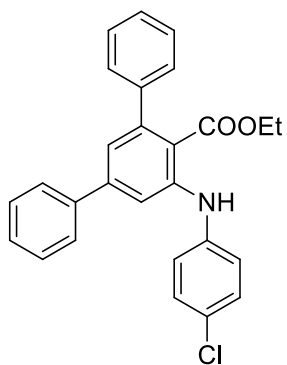
Prepared from ethyl-6-(3-chlorophenyl)amino-2,4-diphenyl-2,3-dihydro benzoate (430 mg, 1.0 mmol). Yield: 394 mg, (92 %); brown oil.

**Elemental analysis** (%) calcd for  $C_{27}H_{22}ClNO_2$  ( $M = 427.92$ ): C, 75.78; H, 5.18; N, 3.27; found: C, 75.73; H, 5.15; N, 3.22.

**IR**  $\nu_{\max}$  (film): 3362, 3025, 2980, 2899, 1684, 1580, 1556  $cm^{-1}$ .

**$^1H$  NMR** (250 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.37 (s, 1H), 7.74 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.70 (dd,  $J = 8.1, 1.4$  Hz, 2H), 7.60 – 7.44 (m, 9H), 7.40 (t,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 7.32 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.29 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.28 – 7.22 (m, 1H), 7.10 (ddd,  $J = 7.7, 1.7, 1.2$  Hz, 1H), 4.10 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 0.89 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

**$^{13}C$  NMR** (63 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  169.4, 144.6, 144.1, 143.8, 143.3, 142.6, 139.9, 135.1, 130.4, 128.9, 128.1, 128.0, 127.2, 127.1, 122.0, 121.4, 119.5, 117.6, 117.5, 113.8, 60.9, 13.1.

**Ethyl-6-(4-chlorophenyl)amino-2,4-diphenylbenzoate (158).**

Prepared from ethyl-6-(4-chlorophenyl)amino-2,4-diphenyl-2,3-dihydro benzoate (430 mg, 1.0 mmol). Yield: 402 mg, (94 %); brown solid.

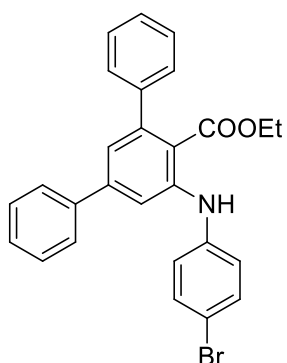
**Mp**: 114-115  $^{\circ}C$ .

**Elemental analysis** (%) calcd for  $C_{27}H_{22}ClNO_2$  ( $M = 427.92$ ): C, 75.78; H, 5.18; N, 3.27; found: C, 75.74; H, 5.16; N, 3.21.

**IR**  $\nu_{\max}$  (film): 3363, 3027, 2980, 1683, 1557, 1489  $cm^{-1}$ .

**$^1H$  NMR** (250 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.33 (s, 1H), 7.70 – 7.61 (m, 3H), 7.56 – 7.43 (m, 9H), 7.43 – 7.35 (m, 3H), 7.29 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 7.22 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 4.07 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 0.86 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).

**$^{13}C$  NMR** (63 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  169.5, 144.7, 144.6, 144.2, 142.8, 140.4, 140.1, 129.5, 128.9, 128.2, 128.0, 127.2, 127.2, 127.1, 121.6, 120.9, 116.6, 113.0, 60.9, 13.2.

**Ethyl-6-(4-bromophenyl)amino-2,4-diphenylbenzoate (159).**

Prepared from ethyl-6-(4-bromophenyl)amino-2,4-diphenyl-2,3-dihydro benzoate (474 mg, 1.0 mmol). Yield: 454 mg, (96 %); brown solid.

**Mp**: 91-92  $^{\circ}C$ .

**Elemental analysis** (%) calcd for  $C_{27}H_{22}BrNO_2$  ( $M = 472.37$ ): C, 68.65; H, 4.69; N, 2.97; found: C, 68.62; H, 4.64; N, 2.95.

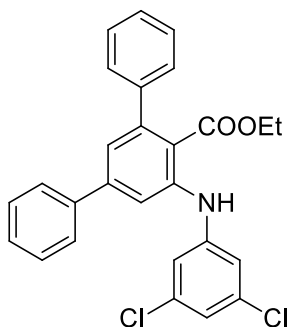


**IR**  $\nu_{\max}$  (film): 3364, 3056, 2980, 2932, 1683, 1555, 1487  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR** (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.29 (s, 1H), 7.69 – 7.60 (m, 4H), 7.56 – 7.40 (m, 12H), 7.23 (dt,  $J = 2.6, 2.0$  Hz, 3H), 4.05 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 0.84 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169.5, 144.7, 144.4, 144.2, 142.8, 140.9, 140.0, 132.4, 128.9, 128.2, 128.0, 127.2, 127.1, 121.9, 121.0, 116.8, 114.5, 113.1, 60.9, 13.2.

**Ethyl-6-(3,5-dichlorophenyl)amino-2,4-diphenylbenzoate (160).**



Prepared from ethyl-6-(3,5-dichlorophenyl)amino-2,4-diphenyl-2,3-dihydro benzoate (464 mg, 1.0 mmol). Yield: 439 mg, (95 %); brown solid.

**Mp:** 103-104  $^{\circ}\text{C}$ .

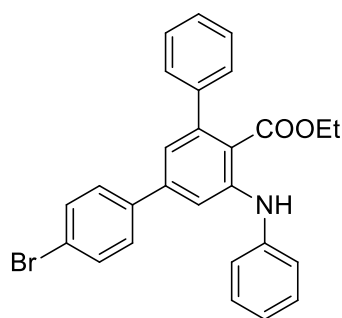
**Elemental analysis** (%) calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{NO}_2$  ( $M = 462.37$ ): C, 70.14; H, 4.58; N, 3.03; found: C, 70.17; H, 4.55; N, 3.11.

**IR**  $\nu_{\max}$  (film): 3361, 3025, 2980, 1685, 1571, 1554  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR** (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.97 (s, 1H), 7.42 (dt,  $J = 3.1, 2.0$  Hz, 3H), 7.34 – 7.17 (m, 9H), 7.06 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 6.95 (d,  $J = 1.8$  Hz, 2H), 6.79 (t,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 3.80 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 0.60 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169.3, 144.7, 144.5, 144.3, 142.6, 142.3, 139.8, 129.0, 128.3, 128.3, 128.0, 127.3, 127.3, 122.5, 121.5, 118.8, 116.9, 114.9, 61.2, 13.2.

**Ethyl-6-phenylamino-2-phenyl-4-(4-bromophenyl) benzoate (161).**



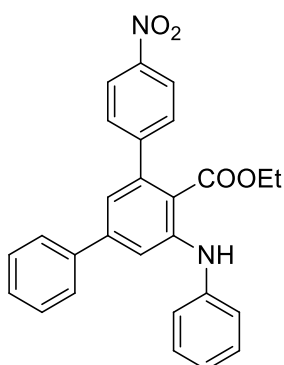
Prepared from ethyl-6-phenylamino-2-phenyl-4-(4-bromophenyl)-2,3-dihydro benzoate (474 mg, 1.0 mmol). Yield: 458 mg, (97 %); green oil.

**Elemental analysis** (%) calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{BrNO}_2$  ( $M = 472.37$ ): C, 68.65; H, 4.69; N, 2.97; found: C, 68.63; H, 4.67; N, 2.94.

**IR**  $\nu_{\max}$  (film): 3372, 2979, 2898, 1684, 1588, 1588, 1553  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR** (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.33 (s, 1H), 7.62 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 7.59 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.54 – 7.40 (m, 10H), 7.36 (dd,  $J = 8.6, 1.3$  Hz, 2H), 7.19 – 7.11 (m, 1H), 7.11 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 4.05 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 0.85 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169.5, 145.1, 144.8, 142.8, 142.8, 141.5, 139.1, 131.9, 129.6, 128.8, 128.2, 128.0, 127.1, 122.8, 122.4, 120.6, 120.1, 116.6, 112.6, 60.9, 13.2.

**Ethyl-6-phenylamino-2-(4-nitrophenyl)-4-phenylbenzoate (162).**

Prepared from ethyl-6-phenylamino-2-(4-nitrophenyl)-4-phenyl-2,3-dihydro benzoate (441 mg, 1.0 mmol). Yield: 408 mg, (93 %); yellow solid.

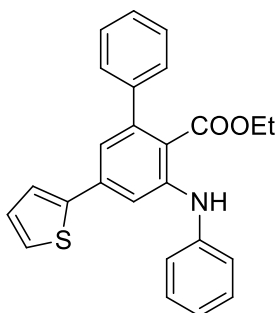
**Mp:** 119-120 °C.

**Elemental analysis** (%) calcd for C<sub>27</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (M= 438.47): C, 73.96; H, 5.06; N, 6.39; found: C, 73.93; H, 5.08; N, 6.42.

**IR**  $\nu_{\max}$  (film): 3360, 3024, 2980, 2925, 1681, 1588, 1558 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.45 (bs, 1H), 8.25 – 8.14 (m, 2H), 7.50 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.48 – 7.40 (m, 4H), 7.39 – 7.23 (m, 5H), 7.23 – 7.15 (m, 2H), 7.06 – 6.95 (m, 1H), 6.86 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 3.88 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 0.69 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  169.2, 150.7, 147.3, 146.7, 145.1, 143.0, 141.5, 140.1, 130.0, 129.5, 129.3, 128.8, 127.6, 123.7, 121.8, 120.3, 114.6, 114.1, 61.4, 13.7.

**Ethyl-6-phenylamino-2-phenyl-4-(thiophen-2-yl) benzoate (163).**

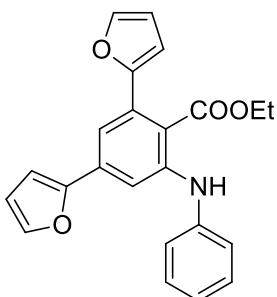
Prepared from ethyl-6-phenylamino-2-phenyl-4-(thiophen-2-yl)-2,3-dihydro benzoate (402 mg, 1.0 mmol). Yield: 388 mg, (97 %); brown oil.

**Elemental analysis** (%) calcd for C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>S (M= 399.50): C, 75.16; H, 5.30; N, 3.51; found: C, 75.13; H, 5.34; N, 3.52.

**IR**  $\nu_{\max}$  (film): 3365, 3055, 2979, 1684, 1589, 1562 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.14 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.32 – 7.17 (m, 8H), 7.17 – 7.09 (m, 5H), 6.95 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.93 – 6.85 (m, 2H), 3.79 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 0.60 (dd, *J* = 9.4, 4.9 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  169.4, 145.2, 145.0, 143.3, 142.8, 141.5, 137.1, 129.5, 128.1, 128.0, 127.1, 126.0, 124.9, 122.7, 120.6, 119.1, 116.2, 111.3, 60.8, 13.2.

**Ethyl-6-phenylamino-2,4-di-(furan-2-yl) benzoate (164).**

Prepared from ethyl-6-phenylamino-2,4-di-(furan-2-yl)-2,3-dihydro benzoate (375 mg, 1.0 mmol). Yield: 355 mg, (95 %); brown oil.

**Elemental analysis** (%) calcd for C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub> (M= 373.40): C, 73.98; H, 5.13; N, 3.75; found: C, 73.95; H, 5.11; N, 3.78.

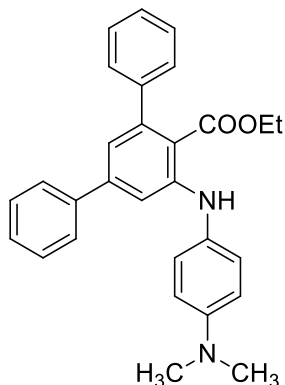
**IR**  $\nu_{\max}$  (film): 3376, 2981, 2925, 1688, 1591, 1555 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.77 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.34 (dt, *J* = 5.8, 2.9 Hz, 1H), 7.30 (dd, *J* = 1.7, 0.5 Hz, 1H), 7.26 – 7.15 (m, 3H), 7.12 – 7.04 (m, 2H),

6.96 – 6.86 (m, 1H), 6.52 (dd,  $J = 3.4, 0.6$  Hz, 1H), 6.43 (dt,  $J = 4.8, 2.4$  Hz, 1H), 6.35 (dd,  $J = 3.3, 1.8$  Hz, 1H), 6.30 (dd,  $J = 3.4, 1.8$  Hz, 1H), 4.06 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 0.97 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169.2, 153.9, 152.8, 144.6, 142.9, 142.4, 141.6, 133.4, 132.6, 129.5, 122.6, 120.4, 115.5, 115.4, 111.9, 111.5, 110.3, 107.3, 107.1, 61.3, 14.0.

#### Ethyl-6-(4-dimethylaminophenyl)amino-2,4-diphenylbenzoate (165).



Prepared from ethyl-6-(4-dimethylaminophenyl)amino-2,4-diphenyl-2,3-dihydro benzoate (439 mg, 1.0 mmol). Yield: 410 mg, (94 %); brown solid.

**Mp:** 135-136 °C.

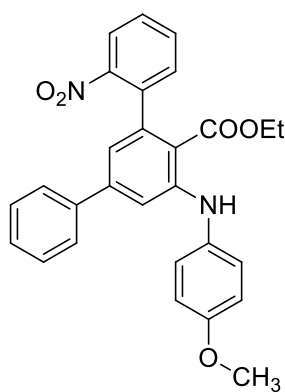
**Elemental analysis** (%) calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$  ( $M = 436.54$ ): C, 73.96; H, 5.06; N, 6.39; found: C, 73.92; H, 5.08; N, 6.41.

**IR**  $\nu_{\text{max}}$  (film): 3345, 3024, 2975, 2884, 1688, 1559, 1515  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.01 (s, 1H), 7.47 – 7.40 (m, 2H), 7.32 – 7.30 (m, 2H), 7.29 – 7.26 (m, 2H), 7.25 – 7.21 (m, 2H), 7.17 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 7.10 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.85 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 6.68 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 3.84 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.84 (s,  $J = 3.4$  Hz, 6H), 0.64 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169.86, 148.00, 147.91, 144.81, 144.31, 143.55, 140.63, 130.66, 128.72, 128.05, 127.91, 127.29, 126.86, 125.05, 118.90, 113.82, 113.60, 111.37, 60.61, 41.07, 13.22.

#### Ethyl-6-(4-methoxyphenyl)amino-2-(2-nitrophenyl)-4-phenylbenzoate (166).



Prepared from ethyl-6-(4-methoxyphenyl)amino-2-(2-nitrophenyl)-4-phenyl-2,3-dihydro benzoate (471 mg, 1.0 mmol). Yield: 422 mg, (90 %); brown oil.

**Elemental analysis** (%) calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$  ( $M = 468.50$ ): C, 71.78; H, 5.16; N, 5.98; found: C, 71.72; H, 5.20; N, 6.04.

**IR**  $\nu_{\text{max}}$  (film): 2980, 2931, 1672, 1560, 1509  $\text{cm}^{-1}$ .

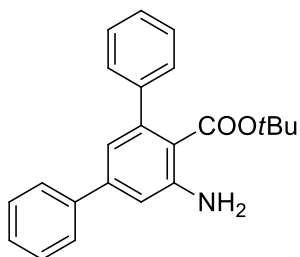
$^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.21 (s, 1H), 8.10 (dd,  $J = 8.1, 1.3$  Hz, 1H), 7.64 (td,  $J = 7.5, 1.4$  Hz, 1H), 7.58 – 7.48 (m, 3H), 7.44 – 7.35 (m, 4H), 7.33 – 7.25 (m, 3H), 6.98 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 6.75 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 3.97 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 0.77 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.4, 156.7, 149.7, 148.0, 144.8, 141.5, 139.9, 139.7, 133.6, 132.4, 131.2, 128.8, 128.3, 127.7, 127.3, 125.8, 123.9, 118.0, 114.9, 112.0, 110.5, 60.5, 55.6, 13.2.

### 3.5.5. Synthesis of compounds **129** and **167** via a dehydrogenation/hydrogenolysis sequence

The crude product obtained in the DDQ oxidation of compounds **81** or **82** (0.1 g) was dissolved in methanol (5 mL) and hydrogenated in the presence of 10% Pd/C (0.01 g) for 1.5 h at room temperature and atmospheric pressure. After completion of the reaction, the mixture was filtered through celite, washed with methanol, and evaporated. Compounds **129** and **167** were obtained in 97% or 96% yields by flash silica column chromatography eluting with petroleum ether-ethyl acetate mixture (85:15, v/v).

#### *t*-Butyl-6-amino-2,4-diphenyl-2,3-dihydro benzoate (**167**).



Prepared from *t*-butyl-6-benzylamino-2,4-diphenylbenzoate (100 mg, 0.23 mmol). Yield: 76 mg, (96 %); yellow oil.

**Elemental analysis** (%) calcd for C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub> (M= 345.43): C, 79.47; H, 6.03; N, 4.41.; found: C, 79.15; H, 6.25; N, 4.50.

**IR**  $\nu_{\max}$  (film): 3482, 3380, 3059, 2982, 1694, 1608, 1502, 1410, 1271, 1108 cm<sup>-1</sup>.

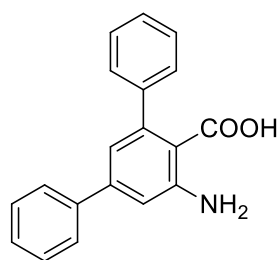
**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0.76 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 3.95 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 5.19 (bs, 2H), 6.93-6.96 (m, 2H), 7.35-7.48 (m, 8H), 7.63 (dd, *J* = 8.0, 1.7 Hz, 2H).

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 63 MHz)  $\delta$  13.6, 60.8, 113.4, 114.2, 119.5, 127.2, 127.6, 128.3, 128.4, 128.5, 129.2, 140.6, 143.7, 144.8, 145.1, 149.0, 169.8.

### 3.5.6. General procedure for the saponification of anthranilic esters

To a solution of the suitable anthranilate ester (1.2 mmol) was added a solution of sodium hydroxide 5 N (1 mL) in ethanol (10 ml) and was refluxed for 24 h. The reaction mixture was cooled and diluted with H<sub>2</sub>O and then it was slowly neutralised, in an ice bath, with 0.5 M hydrochloric acid, until a white precipitate appeared. The precipitate obtained was filtered and crystalized in ethanol to give compounds **168-174**.

#### 6-Amino-2,4-diphenylbenzoic acid (**168**).



Prepared from ethyl-6-amino-2,4-diphenylbenzoate (305 mg, 1.2 mmol). Yield: 161 mg, (58 %); pale brown solid.

**Mp**: 162-163 °C.

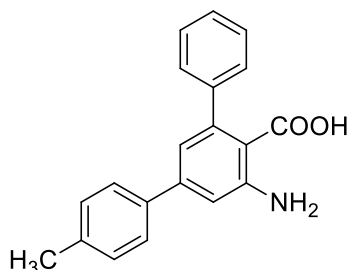
**Elemental analysis** (%) calcd for C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub> (M= 289.33): C, 78.87; H, 5.23; N, 4.84; found: C, 78.83; H, 5.27; N, 4.82.

**IR**  $\nu_{\max}$  (film): 3481, 3376, 3024, 1666, 1596, 1560 cm<sup>-1</sup>.

**$^1\text{H}$  NMR** (250 MHz, MeOD)  $\delta$  7.59 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 2H), 7.46 – 7.23 (m, 10H), 7.03 (d,  $J$  = 1.7 Hz, 1H), 6.80 (d,  $J$  = 1.7 Hz, 1H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (63 MHz, MeOD)  $\delta$  173.1, 149.9, 145.3, 144.9, 144.3, 141.7, 129.8, 129.3, 128.9, 128.8, 128.0, 127.9, 119.4, 116.1, 114.7.

**6-Amino-2-phenyl-4-(4-tolyl)benzoic acid (169).**



Prepared from Ethyl-6-amino-2-phenyl-4-(4-tolyl)benzoate (305 mg, 1.2 mmol). Yield: 218 mg, (75 %); off white solid.

**Mp:** 164-165 °C.

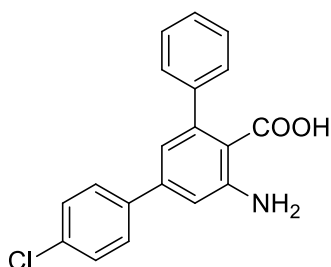
**Elemental analysis** (%) calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{NO}_2$  ( $M$  = 303.35): C, 79.19; H, 5.65; N, 4.62; found: C, 79.23; H, 5.62; N, 4.58.

**IR**  $\nu_{\text{max}}$  (film): 3485, 3377, 3022, 2857, 1684, 1603  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR** (250 MHz, DMSO)  $\delta$  7.54 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 7.44 – 7.32 (m, 5H), 7.27 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 3H), 6.88 (d,  $J$  = 1.4 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (63 MHz, DMSO)  $\delta$  169.6, 145.6, 143.2, 142.3, 142.2, 137.6, 136.5, 129.6, 128.1, 128.1, 127.0, 126.6, 118.7, 115.8, 114.3, 20.8.

**6-Amino-2-phenyl-4-(4-chlorophenyl)benzoic acid (170).**



Prepared from Ethyl-6-amino-2-phenyl-4-(4-chlorophenyl)benzoate (338 mg, 1.2 mmol). Yield: 268 mg, (69 %); brown solid.

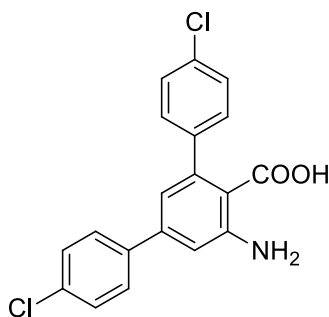
**Mp:** 229-230 °C.

**Elemental analysis** (%) calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{ClNO}_2$  ( $M$  = 323.77): C, 70.48; H, 4.36; N, 4.33; found: C, 70.53; H, 4.32; N, 4.29.

**IR**  $\nu_{\text{max}}$  (film): 3444, 3400, 2923, 2851, 1692  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR** (250 MHz, DMSO)  $\delta$  7.74 – 7.64 (m, 1H), 7.53 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 7.45 – 7.32 (m, 3H), 7.29 (s, 1H), 6.96 (d,  $J$  = 1.3 Hz, 1H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (63 MHz, DMSO)  $\delta$  169.4, 150.9, 144.6, 143.2, 141.8, 141.1, 138.1, 133.0, 129.0, 128.6, 128.2, 128.1, 127.2, 119.3, 114.9.

**6-Amino-2,4-di-(4-chlorophenyl)benzoic acid (171).**

Prepared from Ethyl-6-amino-2,4-di-(4-chlorophenyl)benzoate (371 mg, 1.2 mmol). Yield: 215 mg, (50 %); brown solid.

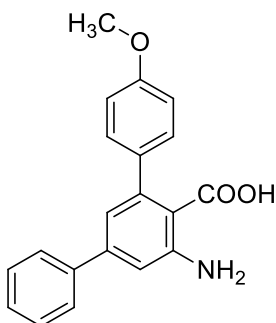
**Mp:** 178-179 °C.

**Elemental analysis** (%) calcd for C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>2</sub> (M= 358.22): C, 63.71; H, 3.66; N, 3.91; found: C, 63.68; H, 3.72; N, 3.86.

**IR**  $\nu_{\max}$  (film): 3496, 3371, 1657, 1605, 1581, 1491 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, MeOD)  $\delta$  7.53 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.42 – 7.33 (m, 3H), 7.33 – 7.23 (m, 4H), 6.99 (s, 1H), 6.70 (s, 1H).

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, MeOD)  $\delta$  172.1, 150.7, 144.7, 143.9, 143.1, 140.0, 135.0, 133.9, 130.8, 129.9, 129.5, 129.0, 118.8, 114.9, 114.5.

**6-Amino-2-phenyl-4-(4-methoxyphenyl)benzoic acid (172).**

Prepared from Ethyl-6-amino-2-(4-methoxyphenyl)-2-phenylbenzoate (334 mg, 1.2 mmol). Yield: 238 mg, (62 %); pale yellow solid.

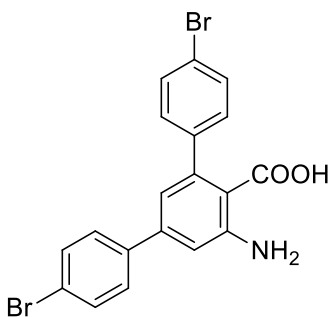
**Mp:** 195-196 °C.

**Elemental analysis** (%) calcd for C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub> (M= 319.35): C, 75.22; H, 5.37; N, 4.39; found: C, 75.18; H, 5.35; N, 4.42.

**IR**  $\nu_{\max}$  (film): 3484, 3372, 1647, 1605, 1581 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, DMSO)  $\delta$  7.58 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.40 – 7.26 (m, 5H), 7.05 – 6.96 (m, 3H), 6.68 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, DMSO)  $\delta$  170.2, 159.3, 149.0, 143.3, 142.8, 142.1, 132.0, 128.0, 128.0, 127.8, 126.8, 116.4, 114.4, 112.9, 112.3, 55.2.

**6-Amino-2,4-di-(4-bromophenyl)benzoic acid (173).**

Prepared from Ethyl-6-amino-2,4-di-(4-bromophenyl)benzoate (456 mg, 1.2 mmol). Yield: 397 mg, (74 %); off white solid.

**Mp:** 239-240 °C.

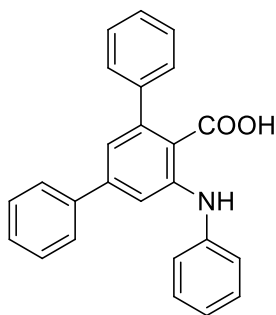
**Elemental analysis** (%) calcd for C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>Br<sub>2</sub>NO<sub>2</sub> (M= 447.12): C, 51.04; H, 2.93; N, 3.13; found: C, 51.07; H, 2.89; N, 3.18.

**IR**  $\nu_{\max}$  (film): 2922, 2851, 1674, 1590, 1492  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR** (250 MHz, DMSO)  $\delta$  7.75 – 7.49 (m, 7H), 7.31 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 3H), 6.93 (d,  $J$  = 1.2 Hz, 1H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (63 MHz, DMSO)  $\delta$  169.1, 150.9, 142.2, 141.3, 141.3, 138.3, 132.0, 131.0, 130.3, 129.4, 128.9, 121.8, 120.6, 113.8, 101.9.

**6-Phenylamino-2,4-diphenyl-benzoic acid (174).**



Prepared from ethyl-6-phenylamino-2,4-diphenyl-2,3-dihydro benzoate (378 mg, 1.2 mmol). Yield: 333 mg, (76 %); pale yellow solid.

**Mp**: 182-183 °C.

**Elemental analysis** (%) calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{NO}_2$  ( $M$  = 365.42): C, 82.17; H, 5.24; N, 3.83; found: C, 82.13; H, 5.29; N, 3.85.

**IR**  $\nu_{\max}$  (film): 3374, 3055, 3029, 2924, 1656, 1589, 1557  $\text{cm}^{-1}$ .

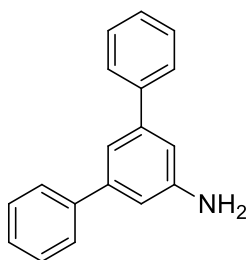
**$^1\text{H}$  NMR** (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.45 (d,  $J$  = 1.7 Hz, 1H), 7.41 (d,  $J$  = 1.4 Hz, 1H), 7.40 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1H), 7.33 – 7.23 (m, 7H), 7.23 – 7.16 (m, 4H), 7.12 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 2H), 6.95 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 6.90 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  174.56, 146.33, 145.39, 144.90, 142.57, 141.37, 140.10, 129.59, 128.90, 128.30, 128.16, 127.38, 127.30, 123.20, 121.48, 120.97, 113.01.

**3.5.7. General procedure for the synthesis of *m*-terphenylanilines by decarboxylation**

A tube containing a mixture of the appropriate anthranilic acid derivative (1.0 eq) and sodium hydroxide (1 eq) in DMF (2 mL) was sealed and placed in a CEM Discover microwave oven. The tube was subjected to microwave irradiation, programmed at 180 °C and 200 W. After a period of 3-4 min, the temperature remained constant at 180 °C. After completion of the reaction (1.5 hours), the tube was cooled to room temperature, precipitated with hexane in ice bath and purified by recrystallization from ethanol to give compounds **175-181**. Characterization data of all compounds are given below.

**5'-Amino-*m*-terphenyl (175).**



Prepared from 6-amino-2,4-diphenylbenzoic acid (289 mg, 1.0 mmol). Yield: 243 mg, (99 %); white solid.

**Mp**: 108-109 °C.

**Elemental analysis** (%) calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}$  ( $M$  = 245.32): C, 88.13;

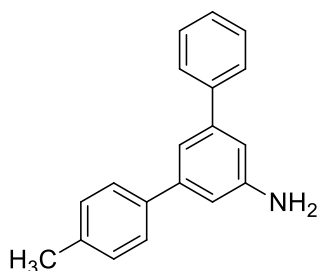
H, 6.16; N, 5.71; found: C, 88.16; H, 6.14; N, 5.65.

IR  $\nu_{\max}$  (film): 3454, 3370, 3055, 1595

$^1\text{H}$  NMR (250 MHz, DMSO)  $\delta$  7.64 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 4H), 7.45 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 4H), 7.35 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.84 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 2H), 5.32 (s, 2H).

$^{13}\text{C}$  NMR (63 MHz, DMSO)  $\delta$  149.6, 141.6, 141.1, 128.8, 127.3, 126.7, 113.3, 111.5.

#### 4-Methyl-5'-amino-*m*-terphenyl (176).



Prepared from 6-amino-2-phenyl-4-(4-tolyl)benzoic acid (303 mg, 1.0 mmol). Yield: 257 mg, (99 %); white solid.

Mp: 98-99 °C.

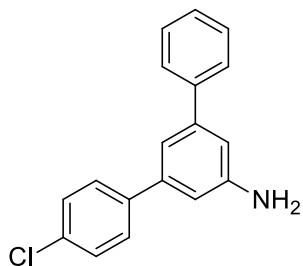
Elemental analysis (%) calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}$  ( $M$  = 259.34): C, 87.99; H, 6.61; N, 5.40; found: C, 88.02; H, 6.63; N, 5.38.

IR  $\nu_{\max}$  (film): 3418, 3294, 3025, 1594  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.64 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 2H), 7.55 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 7.51 – 7.42 (m, 2H), 7.41 – 7.34 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.23 (t,  $J$  = 1.5 Hz, 1H), 6.93 – 6.89 (m, 2H), 2.43 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (63 MHz, DMSO)  $\delta$  149.6, 141.6, 141.5, 141.2, 138.2, 136.5, 129.4, 128.8, 127.3, 126.7, 126.5, 113.1, 111.3, 20.7.

#### 4-Chloro-5'-amino-*m*-terphenyl (177).



Prepared from 6-amino-2-phenyl-4-(4-chlorophenyl)benzoic acid (324 mg, 1.0 mmol). Yield: 201 mg, (72 %); white solid.

Mp: 96-97 °C.

Elemental analysis (%) calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{ClN}$  ( $M$  = 279.76): C, 77.28; H, 5.04; N, 5.01; found: C, 77.25; H, 5.07; N, 5.04.

IR  $\nu_{\max}$  (film): 3460, 3374, 3057, 2923, 1597, 1495  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (250 MHz, MeOD)  $\delta$  7.62 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 4H), 7.45 – 7.38 (m, 4H), 7.36 – 7.30 (m, 1H), 7.12 (t,  $J$  = 1.6 Hz, 1H), 6.97 (t,  $J$  = 1.6 Hz, 1H), 6.95 (t,  $J$  = 1.6 Hz, 1H).

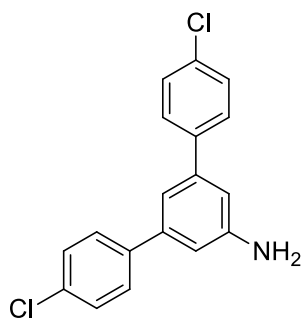
$^{13}\text{C}$  NMR (63 MHz, MeOD)  $\delta$  149.9, 144.1, 142.8, 142.6, 141.7, 134.2, 129.8, 129.7, 129.5, 128.3, 128.0, 116.7, 114.5, 113.9.

#### 4,4''-Dichloro-5'-amino-*m*-terphenyl (178).

Prepared from 6-amino-2,4-di-(4-chlorophenyl)benzoic acid (358 mg, 1.0 mmol). Yield: 212 mg, (99 %); off white solid.

Mp: 253-254 °C.





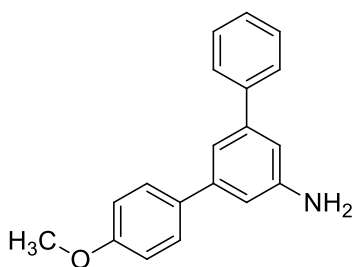
**Elemental analysis** (%) calcd for  $C_{18}H_{13}Cl_2N$  ( $M = 314.21$ ): C, 68.81; H, 4.17; N, 4.46; found: C, 68.86; H, 4.14; N, 4.42.

**IR**  $\nu_{\max}$  (film): 3327, 3012, 2957, 1626, 1544, 1512  $cm^{-1}$ .

**$^1H$  NMR** (250 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.60 – 7.51 (m, 4H), 7.43 (d,  $J = 8.7$  Hz, 4H), 7.13 (t,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 6.88 (d,  $J = 1.6$  Hz, 2H), 3.89 (bs, 2H).

**$^{13}C$  NMR** (63 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  147.4, 142.0, 139.8, 133.6, 129.0, 128.5, 116.6, 113.0.

#### 4-Methoxy-5'-amino-*m*-terphenyl (179).



Prepared from 6-amino-2-(4-methoxyphenyl)-2-phenylbenzoic acid (319 mg, 1.0 mmol). Yield: 215 mg, (78 %); white solid.

**Mp**: 118-119 °C.

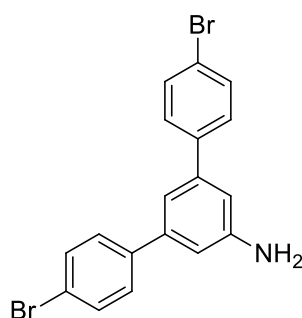
**Elemental analysis** (%) calcd for  $C_{19}H_{17}NO$  ( $M = 275.34$ ): C, 82.88; H, 6.22; N, 5.09; found: C, 82.83; H, 6.26; N, 5.04.

**IR**  $\nu_{\max}$  (film): 3447, 3369, 3030, 1596, 1514  $cm^{-1}$ .

**$^1H$  NMR** (250 MHz, DMSO)  $\delta$  7.63 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.58 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.44 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 7.34 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.06 – 6.95 (m, 3H), 6.80 (s, 2H), 5.28 (bs, 2H), 3.79 (s, 3H).

**$^{13}C$  NMR** (63 MHz, DMSO)  $\delta$  158.8, 149.6, 141.6, 141.3, 141.2, 133.4, 128.8, 127.7, 127.2, 126.7, 114.2, 112.9, 111.1, 110.9, 55.2.

#### 4,4''-Dibromo-5'-amino-*m*-terphenyl (180).



Prepared from 6-amino-2,4-di-(4-bromophenyl)benzoic acid (447 mg, 1.0 mmol). Yield: 294 mg, (73 %); off white solid.

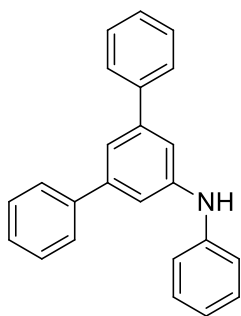
**Mp**: 163-164 °C.

**Elemental analysis** (%) calcd for  $C_{18}H_{13}Br_2N$  ( $M = 403.11$ ): C, 53.63; H, 3.25; N, 3.47; found: C, 53.61; H, 3.26; N, 3.43.

**IR**  $\nu_{\max}$  (film): 3393, 3308, 1598, 1491  $cm^{-1}$ .

**$^1H$  NMR** (250 MHz, DMSO)  $\delta$  7.69 – 7.54 (m, 8H), 7.01 (s, 1H), 6.84 (d,  $J = 1.4$  Hz, 2H), 5.38 (bs, 2H).

**$^{13}C$  NMR** (63 MHz, DMSO)  $\delta$  149.9, 140.4, 140.1, 131.7, 128.8, 120.7, 112.9, 111.5.

**5'-Phenylamino-*m*-terphenyl (181).**

Prepared from 6-phenylamino-2,4-diphenyl-benzoic acid (365 mg, 1.0 mmol). Yield: 244 mg, (76 %); off white solid.

**Mp:** 128-129 °C.

**Elemental analysis (%)** calcd for C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>N (M= 321.41): C, 89.68; H, 5.96; N, 4.36; found: C, 89.62; H, 5.93; N, 4.37.

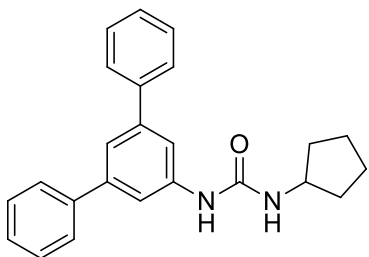
**IR**  $\nu_{\max}$  (film): 3401, 3050, 3026, 1594, 1533 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.55 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 7.44 – 7.29 (m, 7H), 7.29 – 7.20 (m, 3H), 7.19 – 7.11 (m, 3H), 7.01 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.85 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.61 (bs, 1H).

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  143.4, 141.5, 141.0, 140.6, 138.8, 131.5, 130.6, 129.6, 129.5, 129.1, 128.9, 127.7, 127.5, 127.2, 121.4, 120.0, 118.4, 116.1.

**3.5.8. General procedure for the synthesis of urea derivatives.**

To a stirred solution of the suitable *m*-terphenylamine (0.7 equiv) in anhydrous dichloromethane (5mL), under an argon atmosphere, was added the suitable isocyanate (1.0 equiv) and the reaction mixture was stirred for 12 to 18 h, at room temperature. Upon completion (TLC), the reaction mixture was extracted with dichloromethane (100 mL), the combined extracts were washed with H<sub>2</sub>O (20 mL) and a saturated aqueous solution of NaCl (20 mL), dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated *in vacuo* to give a residue that was purified by flash chromatography on silica gel eluting with DCM/petroleum ether (4:1), to give the expected compounds.

**1-([*m*-Terphenyl]-5'-yl)-3-cyclopentylurea (182).**

Prepared from 5'-amino-*m*-terphenyl (172 mg, 0.7 mmol) and cyclopentyl isocyanate (0.12 mL, 1.05 mmol). Yield: 217 mg, (87 %); white solid.

**Mp:** 224-225 °C.

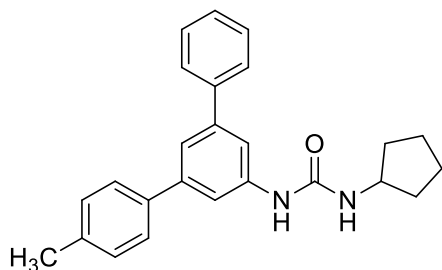
**Elemental analysis (%)** calcd for C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O (M= 356.46): C, 80.87; H, 6.79; N, 7.86; found: C, 80.92; H, 6.83; N, 7.81.

**IR**  $\nu_{\max}$  (film): 3337, 2919, 2851, 1643, 1559 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, DMSO)  $\delta$  8.50 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 7.7 Hz, 6H), 7.48 (t, *J* = 7.3 Hz, 4H), 7.42 – 7.34 (m, 3H), 6.28 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.05 – 3.87 (m, 1H), 1.93 – 1.77 (m, 2H), 1.73 – 1.49 (m, 4H), 1.47 – 1.32 (m, 2H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (63 MHz, DMSO)  $\delta$  154.9, 141.7, 141.4, 140.5, 129.0, 127.6, 126.9, 118.2, 115.1, 51.0, 32.8, 23.2.

**1-([4-Methyl-*m*-terphenyl]-5'-yl)-3-cyclopentylurea (183).**



Prepared from 4-methyl-5'-amino-*m*-terphenyl (182 mg, 0.7 mmol) and cyclopentyl isocyanate (0.12 mL, 1.05 mmol). Yield: 254 mg, (98 %); off-white solid.

**Mp:** 217-218 °C.

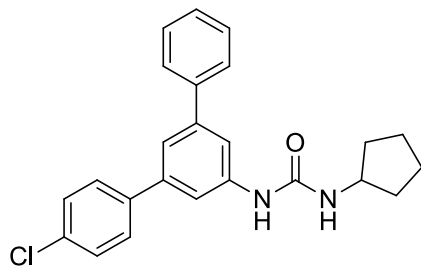
**Elemental analysis (%)** calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}$  ( $M=370.49$ ): C, 81.05; H, 7.07; N, 7.56; found: C, 81.02; H, 7.11; N, 7.53.

**IR**  $\nu_{\text{max}}$  (film): 3314, 2955, 2857, 1640, 1557  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR** (250 MHz, DMSO)  $\delta$  8.47 (s, 1H), 7.68 (d,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 7.64 (d,  $J = 1.5$  Hz, 2H), 7.58 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.48 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 7.42 – 7.34 (m, 2H), 7.28 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 6.26 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 4.06 – 3.87 (m, 1H), 1.93 – 1.77 (m, 2H), 1.72 – 1.49 (m, 4H), 1.39 (dd,  $J = 11.5, 6.0$  Hz, 2H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (63 MHz, DMSO)  $\delta$  154.9, 141.6, 141.4, 141.3, 140.6, 137.6, 136.9, 129.5, 128.9, 127.6, 126.9, 126.7, 117.9, 114.8, 51.0, 32.9, 23.2, 20.7.

**1-([4-Chloro-*m*-terphenyl]-5'-yl)-3-cyclopentylurea (184).**



Prepared from 4-chloro-5'-amino-*m*-terphenyl (196 mg, 0.7 mmol) and cyclopentyl isocyanate (0.12 mL, 1.05 mmol). Yield: 178 mg, (65 %); white solid.

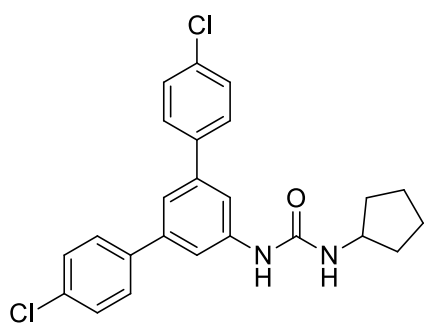
**Mp:** 203-204 °C.

**Elemental analysis (%)** calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}$  ( $M=390.91$ ): C, 73.74; H, 5.93; N, 7.17; found: C, 73.71; H, 6.02; N, 7.15.

**IR**  $\nu_{\text{max}}$  (film): 3323, 2919, 2851, 1639, 1556  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR** (250 MHz, DMSO)  $\delta$  8.34 (s, 1H), 7.55 (dd,  $J = 14.6, 5.9$  Hz, 6H), 7.35 (dd,  $J = 16.4, 8.1$  Hz, 4H), 7.29 – 7.18 (m, 2H), 6.13 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 3.89 – 3.72 (m, 1H), 1.78 – 1.62 (m, 2H), 1.56 – 1.33 (m, 4H), 1.32 – 1.14 (m, 2H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (63 MHz, DMSO)  $\delta$  154.9, 141.7, 141.5, 140.3, 140.0, 139.3, 132.4, 129.0, 128.9, 128.7, 127.7, 126.9, 118.1, 115.4, 114.9, 51.0, 32.8, 23.2.

**1-([4,4''-Dichloro-*m*-terphenyl]-5'-yl)-3-cyclopentylurea (185).**

Prepared from 4,4''-dichloro-5'-amino-*m*-terphenyl (220 mg, 0.7 mmol) and cyclopentyl isocyanate (0.12 mL, 1.05 mmol). Yield: 179 mg, (60%); pale yellow solid.

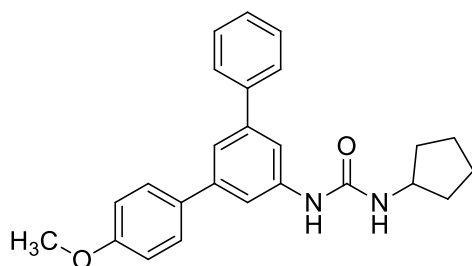
**Mp:** 239-240 °C.

**Elemental analysis (%)** calcd for C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O (M= 425.35): C, 67.77; H, 5.21; N, 6.59; found: C, 67.82; H, 5.19; N, 6.63.

**IR**  $\nu_{\max}$  (film): 3258, 3092, 2955, 1728, 1633 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, DMSO)  $\delta$  8.42 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.6 Hz, 4H), 7.59 (d, *J* = 1.5 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.5 Hz, 4H), 7.33 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 6.21 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.94 – 3.78 (m, 1H), 1.86 – 1.67 (m, 2H), 1.62 – 1.39 (m, 4H), 1.37 – 1.20 (m, 2H).

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, DMSO)  $\delta$  155.2, 142.2, 140.5, 139.5, 132.8, 129.2, 129.0, 118.3, 115.6, 51.3, 33.2, 23.6.

**1-([4-Methoxy-*m*-terphenyl]-5'-yl)-3-cyclopentylurea (186).**

Prepared from 4-methoxy-5'-amino-*m*-terphenyl (193 mg, 0.7 mmol) and cyclopentyl isocyanate (0.12 mL, 1.05 mmol). Yield: 170 mg, (63 %); white solid.

**Mp:** 208-209 °C.

**Elemental analysis (%)** calcd for C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M= 386.49): C, 77.69; H, 6.78; N, 7.25; found: C, 77.73; H, 6.82; N, 7.21.

**IR**  $\nu_{\max}$  (film): 3312, 2954, 1640, 1605, 1556 cm<sup>-1</sup>.

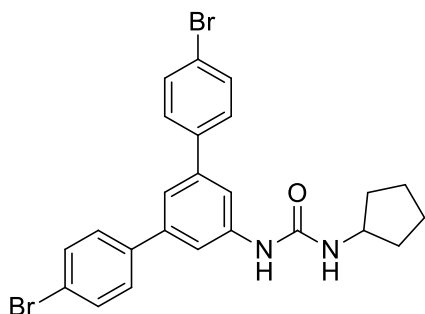
**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, MeOD)  $\delta$  7.66 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.60 – 7.54 (m, 3H), 7.48 – 7.42 (m, 1H), 7.40 (dd, *J* = 3.4, 1.8 Hz, 2H), 7.38 – 7.30 (m, 1H), 4.16 – 4.01 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.08 – 1.90 (m, 2H), 1.82 – 1.58 (m, 4H), 1.58 – 1.42 (m, 2H).

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, MeOD)  $\delta$  160.9, 158.0, 143.7, 143.4, 142.6, 141.9, 134.8, 129.8, 129.1, 128.5, 128.1, 120.4, 117.0, 116.9, 115.2, 55.8, 52.9, 34.2, 24.6.

**1-([4,4''-Dibromo-*m*-terphenyl]-5'-yl)-3-cyclopentylurea (187).**

Prepared from 4,4''-dibromo-5'-amino-*m*-terphenyl (282 mg, 0.7 mmol) and cyclopentyl isocyanate (0.12 mL, 1.05 mmol). Yield: 259 mg, (72 %); off-white solid.

**Mp:** 222-223 °C.



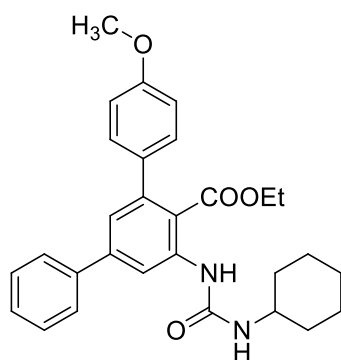
**Elemental analysis (%)** calcd for  $C_{24}H_{22}Br_2N_2O$  ( $M = 514.25$ ): C, 56.05; H, 4.31; N, 5.45; found: C, 56.07; H, 4.35; N, 5.42.

**IR**  $\nu_{\max}$  (film): 3294, 2955, 2860, 1631, 1557  $cm^{-1}$ .

**$^1H$  NMR** (250 MHz, DMSO)  $\delta$  8.51 (s, 1H), 7.75 – 7.59 (m, 10H), 7.42 (s, 1H), 6.30 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 4.03 – 3.88 (m, 1H), 1.93 – 1.76 (m, 2H), 1.70 – 1.49 (m, 4H), 1.46 – 1.32 (m, 2H).

**$^{13}C$  NMR** (63 MHz, DMSO)  $\delta$  154.9, 141.9, 140.2, 139.5, 131.8, 129.0, 121.1, 117.9, 115.2, 51.0, 32.8, 23.2.

### Ethyl 6-(3'-cyclohexylureido)-2-(4-methoxyphenyl)-4-phenylbenzoate (188).



Prepared from ethyl-6-amino-2-(4-methoxyphenyl)-2-phenylbenzoate (243 mg, 0.7 mmol) and cyclohexyl isocyanate (0.13 mL, 1.05 mmol). Yield: 208 mg, (63 %); white solid.

**Mp**: 234-235  $^{\circ}C$ .

**Elemental analysis (%)** calcd for  $C_{29}H_{32}N_2O_4$  ( $M = 472.58$ ): C, 73.70; H, 6.83; N, 5.93; found: C, 73.67; H, 6.84; N, 5.90.

**IR**  $\nu_{\max}$  (film): 3302, 2926, 2850, 1691, 1644, 1542  $cm^{-1}$ .

**$^1H$  NMR** (250 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.95 (bs, 1H), 8.60 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.66 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.46 – 7.30 (m, 5H), 7.23 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 6.97 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 3.93 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.68 (t,  $J = 10.5$  Hz, 1H), 2.12 – 1.99 (m, 2H), 1.85 – 1.60 (m, 3H), 1.53 – 1.33 (m, 2H), 1.30 – 1.11 (m, 3H), 0.73 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).

**$^{13}C$  NMR** (63 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  170.4, 160.2, 155.1, 154.7, 144.4, 144.2, 143.4, 134.6, 132.6, 129.0, 128.5, 128.5, 127.4, 122.8, 116.6, 114.6, 68.2, 61.5, 55.8, 34.1, 26.0, 25.4, 13.4.

**4. Síntesis multicomponente y estudios biológicos  
iniciales de quinazolin-4-(3*H*)-onas y sus  
5,6-dihidro derivados**



## 4.1. Introducción

### 4.1.1 Importancia de los derivados de quinazolin-4-(3H)-ona

Los heterociclos nitrogenados ocupan una posición privilegiada en la búsqueda de nuevas moléculas biológicamente activas.<sup>1</sup> En concreto, el esqueleto de quinazolina **I** y algunos de sus oxo derivados, especialmente la quinazolin-4-(3H)-ona **II**,<sup>2</sup> han atraído una significativa atención debido a la amplia variedad de actividades farmacológicas mostradas, tales como: antitumoral,<sup>3</sup> antiviral,<sup>4</sup> antituberculosa,<sup>5</sup> antifúngica,<sup>6</sup> anti HIV,<sup>7</sup> antibacteriana,<sup>8</sup> antimalárica,<sup>9</sup> antiinflamatoria<sup>10</sup> y antihipertensiva.<sup>11</sup> Además, el esqueleto de quinazolina se considera una estructura privilegiada para el descubrimiento de inhibidores de proteína quinasas, que está estrechamente relacionado con el desarrollo de nuevos agentes quimioterápicos para el tratamiento del cáncer.<sup>12</sup> Así, son numerosos los ejemplos de fármacos comerciales que poseen esqueletos de quinazolina (incluyendo quinazolin-4-(3H)-ona), y a modo de ejemplo podemos citar: raltitrexed (comercializada por AstraZeneca como Tomodex<sup>®</sup>), empleado para el tratamiento del cáncer de colon; gefinitib (comercializado por AstraZeneca y Natco como Gefitib<sup>®</sup> y Gefitinat<sup>®</sup>), empleado en el tratamiento del cáncer de mama y pulmón; alfusonina

<sup>1</sup> De Simone, R. W.; Currie, K. S.; Mitchell, S. A.; Darrow, J. W.; Pippin, D. A.; *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening*, **2004**, 7, 473.

<sup>2</sup> Revisiones sobre quinazolin-4(1H)-onas: a) Avendaño, C.; Menéndez, J. C. *Curr. Org. Chem.*, **2003**, 7, 149; b) Witt, A.; Bergman, J. *Curr. Org. Chem.*, **2003**, 7, 659; c) Mhaske, S. B.; Argade, N. P. *Tetrahedron*, **2006**, 62, 9787; d) Eguchi, S. *Top. Heterocycl. Chem.*, **2006**, 6, 113. e) Khan, I.; Ibrar, A.; Abbas, N.; Saeed, A.; *Eur. J. Med. Chem.*, **2014**, 76, 193.

<sup>3</sup> a) Liverton, N. J.; Armstrong, D. J.; Claremon, D. A.; Remy, D. C.; Baldwin, J. J.; Lynch, R. J.; Zhang G.; Gould, R. J.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1998**, 8, 483; b) Zhang, W.; Mayer, J. P.; Hall S. E.; Weigel, J. A.; *J. Comb. Chem.*, **2001**, 3, 255. c) Chandrika, P. M.; Yakaiah, T.; Rao, A. R. R.; Narsaiah, B.; Reddy, N. C.; Sridhar, V.; Venkateshwara Rao J. *Eur. J. Med. Chem.*, **2008**, 43, 846; d) Giardin, D.; Martarelli, D.; Sagratini, G.; Angeli, P.; Ballinari, D.; Gulini, U.; Melchiorre, C.; Poggesi, E.; Pompei, P. *J. Med. Chem.*, **2009**, 52, 4951; e) Marvania, B.; Lee, P.-C.; Chaniyara, R.; Dong, H.-J.; Suman, S.; Kakadiya, R.; Chou, T.-C.; Lee, T.-C.; Shah, A.; Su, T.-L. *Bioorg. Med. Chem.*, **2011**, 19, 1987; f) Shallal, H. M.; Russu, W. A. *Eur. J. Med. Chem.*, **2011**, 46, 2043 g) Chilin, A.; Conconi, M. T.; Marzaro, G.; Guiotto, A.; Urbani, L.; Tonus, F.; Parnigotto, P. *J. Med. Chem.*, **2010**, 53, 1862; h) Sagiv-Barfi, I.; Weiss, E.; Levitzki, A. *Bioorg. Med. Chem.*, **2010**, 18, 6404.

<sup>4</sup> a) Selvam, P.; Chennama B.; De Clercq, E. *J. Chem. Sci.*, **2004**, 2, 627; b) Schleiss, M.; Eickhoff, J.; Auerochs, S.; Leis, M.; Abele, S.; Rechter, S.; Ensminger, S.; Klebl, B.; Stamminger T.; Marschall, M.; *Antiviral Res.*, **2008**, 79, 49.

<sup>5</sup> Bonde, C. G.; Peepliwal A.; Gaikwad, N. J. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, **2010**, 343, 228.

<sup>6</sup> Xu, Z.; Zhang, Y.; Fu, H.; Zhong, H.; Hong K.; Zhu, W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2011**, 21, 4005.

<sup>7</sup> Selvam, T. P.; Kumar, P. V.; Kumar A. S.; Emerson, I. A. *J. Pharm. Res.*, **2010**, 3, 1637

<sup>8</sup> a) Ilangovan, P.; Ganguly S.; Pandi, V., *J. Pharm. Res.*, **2010**, 3, 703. b) Grover, G.; Kini, S.G.; *Eur. J. Med. Chem.*, **2006**, 41, 256.

<sup>9</sup> Verhaeghe, P.; Azas, N.; Gasquet, M.; Hutter, S.; Ducros, C.; Laget, M.; Rault, S.; Rathelot, P.; Vanelle, P., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2008**, 18, 396.

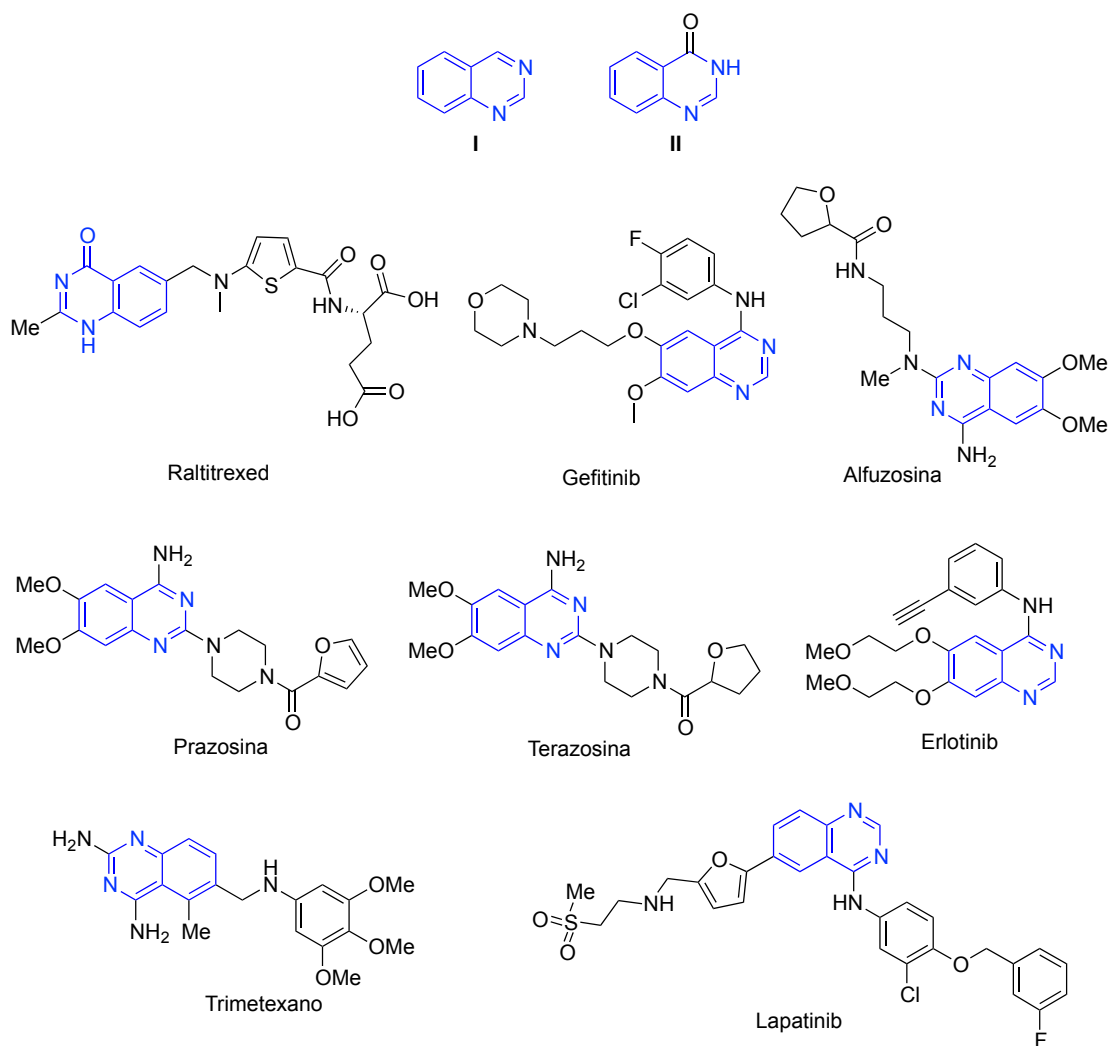
<sup>10</sup> a) Alagarsamy, V.; Solomon, V.R.; Sheorey, R.V.; Jayakumar, R.; *Chemical Biology & Drug Design*, **2009**, 73, 471; b) Kumar, A.; Rajput, C.S.; Bhati, S.K. *Bioorg. Med. Chem.*, **2007**, 15, 3089.

<sup>11</sup> a) Jain, K. S.; Bariwal, J. B.; Kathiravan, M. K.; Phoujdar, M. S.; Sahne, R. S.; Chauhan, B. S.; Shah, A. K.; Yadav, M. R.; *Bioorg. Med. Chem.*, **2008**, 16, 4759. b) Alagarsamy, V.; Pathak, U.S. *Bioorg. Med. Chem.*, **2007**, 15, 3457.

<sup>12</sup> a) Avendaño C.; Menéndez, J. C. *Medicinal Chemistry of Anticancer Drugs*, Elsevier, **2008**, cap. 9; b) Srivasta, S. K.; Kumar, V.; Agarwal, S. K.; Mukherjee R.; Burman, A. C.; *Anti-Cancer Agents Med. Chem.*, **2009**, 9, 246; c) Cruz- López, O.; Conejo-García, A.; Núñez, M. C.; Kimatrai, M.; García-Rubino, M. E.; Morales, F.; Gómez-Pérez V.; Campos, J.; *Curr. Med. Chem.*, **2011**, 18, 943.



(comercializada por Sanofi Aventis como Benestan<sup>®</sup>), empleado para hiperplasia benigna de próstata (BHP); prazosina (comercializada por Pfizer entre otros, como Minipres<sup>®</sup>), para el tratamiento de la hipertensión; su análogo terazosina (comercializada por Abbott como Hytrin<sup>®</sup>), para el tratamiento de la hipertensión leve; erlotinib (comercializado por Roche, como Tarceva<sup>®</sup>), para el tratamiento del cáncer de pulmón y de páncreas; trimetrexato (comercializado como Neutrexin<sup>®</sup>), para el tratamiento de ciertos tipos de neumonía; lapatinib (comercializado por Glaxo Smith Kline como Tyverb<sup>®</sup>), para el tratamiento de ciertos tumores sólidos (Figura 4.1). Por otro lado, las quinazolinonas y sus derivados son esqueletos ampliamente empleados en el desarrollo sintético de distintos compuestos naturales, especialmente de algunas familias de alcaloides.<sup>13</sup>

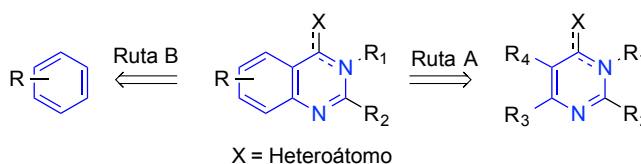


**Figura 4.1:** Ejemplos de fármacos aprobados que contienen el esqueleto de quinazolina

<sup>13</sup> a) McLaughlin N. P.; Evans P.; Pines, M. *Bioorg. Med. Chem.*, **2014**, 22, 1993. b) Lu Liang, J.; Chang Cha, H.; Jahng, Y., *Molecules* **2011**, 16, 4861. c) Santosh, B. M.; Narshinha, P. A., *Tetrahedron*, **2006**, 62, 9787.

### 4.1.2 Antecedentes sintéticos

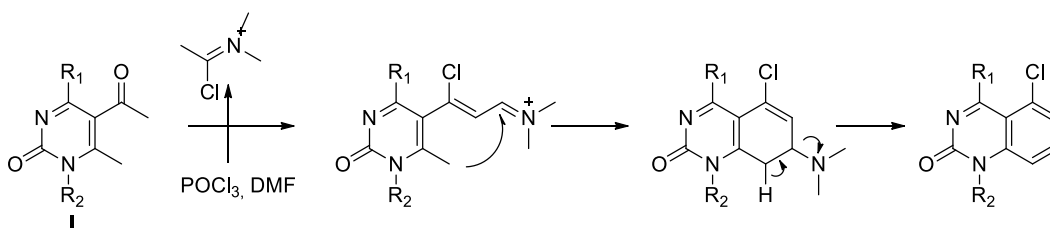
Pese al elevado número de aproximaciones descritas, la síntesis del esqueleto heterocíclico de quinazolina y de sus oxo derivados no han sido adecuadamente compiladas, siendo muy pocas las revisiones encontradas.<sup>14</sup> De forma general, la síntesis de estos sistemas fusionados puede ser afrontada mediante dos estrategias retrosintéticas distintas. En una de ellas se parte del anillo de pirimidina y construye en último lugar el anillo de benceno (ruta A, esquema 4.1). Alternativamente, a partir de bencenos sustituidos se construye el anillo heterocíclico en último lugar, siendo esta última estrategia de síntesis la más ampliamente desarrollada (ruta B, esquema 4.1).



**Esquema 4.1:** Estrategias para la síntesis de quinazolin-4(3H)-onas y sus oxo derivados.

#### 4.1.2.1 Síntesis de quinazolina y de sus oxo derivados a partir de pirimidinas

La estrategia mostrada en la ruta A del esquema 4.1 ha sido muy poco desarrollada, encontrándose pocos ejemplos de su uso.<sup>15</sup> Así, recientemente Sotelo y colaboradores describen la síntesis de una pequeña quimioteca de compuestos con estructura de quinazolina, a partir de 5-acetil-6-metilpirimidin-2(1H)-ona **I**, mediante una reacción de ciclación intramolecular de tipo Vilsmeier-Haack,<sup>16</sup> mediante el uso de cationes iminio vinílicos como intermediarios (esquema 4.2).



**Esquema 4.2:** Síntesis de quinazolin-2-onas desarrollada por Sotelo y colaboradores.

<sup>14</sup> a) Witt, A.; Bergman, J. *Curr. Org. Chem.*, **2003**, 7, 659. b) Khan, I.; Ibrar, A.; Abbas, N.; Saeed, A.; *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 76, 193. c) Lin, H.; Haoquan, L.; Jianbin, C.; Xiao-Feng, W. *RSC Adv.*, **2014**, 4, 12065.

<sup>15</sup> Ejemplos representativos de la estrategia sintética descrita en la ruta A: a) Zhang, F.; Kulesza, A.; Rani, S.; Bernet, B.; Vasella, A.; *Helv. Chim. Acta*, **2008**, 91, 1201; b) Ohkura, K.; Nakamura, H. Takahashi, H.; Seki, K. *Heterocycles*, **2000**, 52, 867; c) Hirota, K.; Kuki, H.; Maki, Y., *Heterocycles*, **1994**, 37, 563. d) Ikehira, H.; Matsuura, T.; Saito, I., *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 26, 743. e) Swamy, N. K.; Tatini, L. K.; Babu, J. M.; Annamalai, P.; Pal, M., *Chem. Commun.*, **2007**, 1035. f) Singh, H.; Singh, P.; Chimni, S.; Kumar, S.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1995**, 2363. g) Selvi, S.; Perumal, P. T.; *Synth. Commun.*, **2000**, 30, 3925.

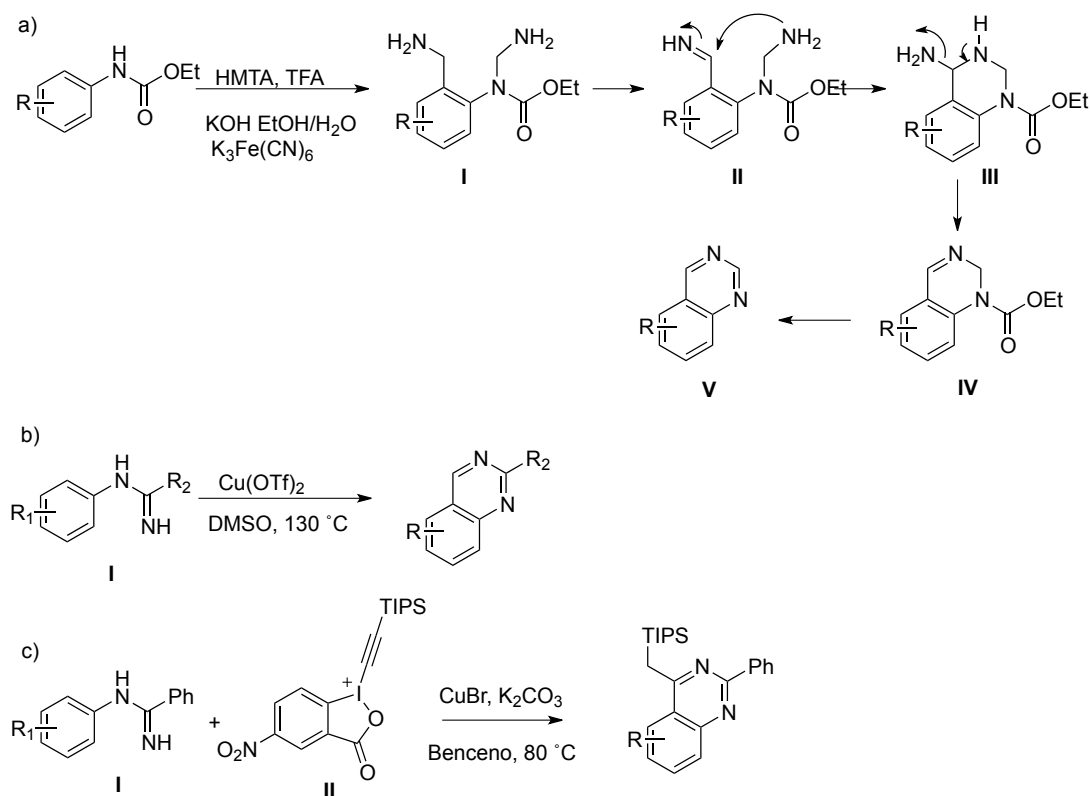
<sup>16</sup> Crespo, A.; Coelho, A.; Diz, P. M.; Fernández, F.; Novoa de Armas, H.; Sotelo, E., *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, 9, 351.

#### 4.1.2.2 Síntesis de quinazolininas y sus oxo derivados a partir de bencenos

La estrategia sintética mostrada en la ruta B ha sido ampliamente empleada en la construcción de este tipo de esqueletos heterocíclicos, siendo numerosos los ejemplos descritos en la literatura. En función del tipo de sustitución del anillo aromático empleada para la elaboración del heterociclo, pueden diferenciarse los métodos que parten de anillos de benceno monosustituídos y los que parten de bencenos *orto*-disustituídos.

##### Empleo de bencenos monosustituídos

Entre las estrategias que emplean anillos monosustituídos, podemos destacar, en primer lugar, la síntesis de quinazolininas descrita por Chilin<sup>17</sup> y colaboradores donde el sistema bicíclico es construido a partir de anilinas N-protegidas, por tratamiento con hexametilentetramina (HMTA) en ácido trifluoroacético (TFA) como agente formilante, y ferricianuro potásico  $K_3Fe(CN)_6$ , en una modificación de la reacción de Duff.<sup>18</sup> De esta forma, se consigue la aminometilación selectiva de la posición *orto* del anillo aromático, junto con la metilación del átomo de nitrógeno (intermedio I, esquema 4.3a). La deshidrogenación del grupo aminometilo de la posición bencílica conduce al



**Esquema 4.3:** Síntesis del esqueleto de quinazolina a partir de bencenos monosustituídos

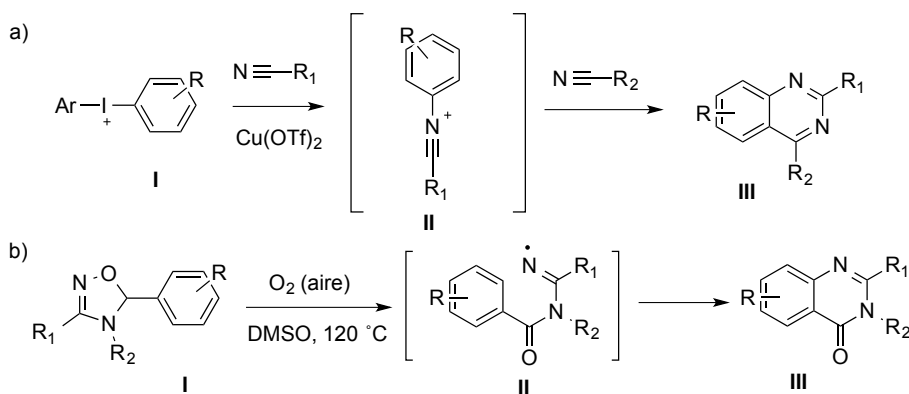
<sup>17</sup> a) Chilin, A.; Marzaro, G.; Zanatta, S.; Barbieri, V.; Pastorini, G.; Manzinia, P.; Guiotto, A., *Tetrahedron*, **2006**, 62, 12351. b) Chilin, A.; Marzaro, G.; Zanatta, S.; Guiotto, A., *Tetrahedron Lett*, **2007**, 48, 3229. c) Marzaro, G.; Guiotto, A.; Pastorini, G.; Chilin, A., *Tetrahedron*, **2010**, 66, 962.

<sup>18</sup> Duff, J. C.; Bills, E. J. *J. Chem. Soc.* **1932**, 1987

intermedio **II**, el cual lleva a la dihidroquinazolina **IV** mediante una ciclación intramolecular con pérdida de amoníaco. Finalmente, la oxidación de **IV** en las condiciones de reacción permite obtener las quinoxalinas **V** (esquema 3a). Esta misma estrategia ha sido empleada por diversos autores para obtener esqueletos heterocíclicos de tipo quinazolina a partir de amidinas **I**, en un proceso catalizado por sales de cobre. Así, Zhang y colaboradores emplean DMSO, DMF, DMA, NMP o TMEDA como fuente de carbono mediante una aminación oxidativa del enlace N-H, seguida de una ciclación intramolecular (esquema 4.3b).<sup>19</sup> Por otro lado, Ohno y colaboradores utilizaron los alquinos derivados de reactivos de yodo hipervalente **II** como fuente de carbono, en la reacción de ciclación con formación del enlace C-C (esquema 4.3c).<sup>20</sup>

Chen y colaboradores han descrito una novedosa estrategia sintética mediante la cual diferentes quinazolininas sustituidas han sido sintetizadas en un solo paso a partir de sales de diaril yodonio y dos moléculas de nitrilo sustituido, en un proceso multicomponente secuencial de tipo A<sub>2</sub>B, catalizado por triflato de cobre. La reacción comienza por la formación del catión iminio **II**, mediante el acoplamiento de nitrilos sustituidos con el diaril yodonio **I**; finalmente, la reacción de cicloadición de **II** con una nueva molécula de nitrilo sustituido permite obtener las quinazolininas sustituidas **III** (esquema 4.4a).<sup>21</sup>

En último lugar, podemos destacar la estrategia sintética basada en el empleo de 1,2,4-oxadiazoles, a través de mecanismos denominados ANRORC (*Addition of Nucleophile/Ring-Opening/Ring-Closure*). Esta estrategia ha sido empleada por diversos autores para la obtención de quinoxalinas, y, como ejemplo representativo, mostramos en el esquema 4b las condiciones recientemente desarrolladas por el grupo de Chiba.<sup>22</sup> Así, la apertura oxidativa del anillo de oxadiazol en el compuesto **I** conduce al radical intermedio **II**, el cual cicla de forma espontánea mediante ataque al anillo de benceno, para originar las quinazolin-4-onas sustituidas **III**.



**Esquema 4.4:** Síntesis de los esqueletos de quinazolina y quinazolin-4-ona a partir de bencenos monosustituidos

<sup>19</sup> Liv, Y.; Li, Y.; Xiong, T.; Pu, W.; Zhang, H.; Sun, K.; Liu, Q.; Zhang, Q., *Chem. Commun.*, **2013**, 49, 6439

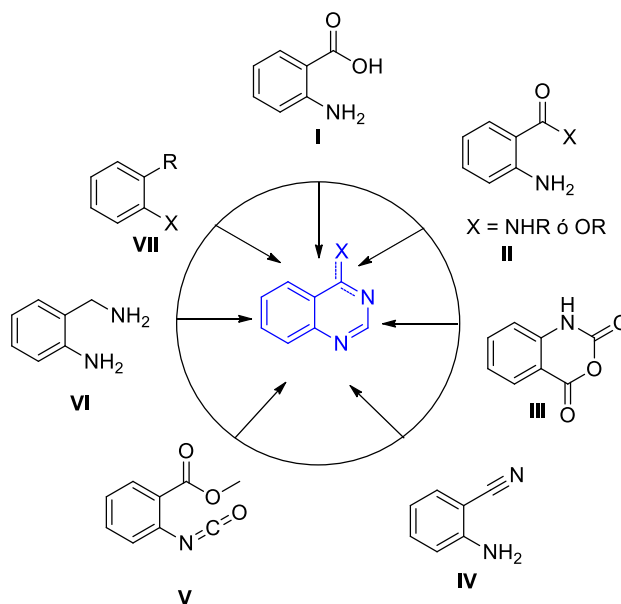
<sup>20</sup> Ohta, Y.; Tokimizu, Y.; Oishi, S.; Fujii, N.; Ohno, H., *Org. Lett.* **2010**, 12, 3963

<sup>21</sup> Su, X.; Chen, C.; Wang, Y.; Chen, J.; Lou Z.; Li, M., *Chem. Commun.*, **2013**, 49, 6752.

<sup>22</sup> a) Draghici, B.; El-Dien M.; El-Gendy, B.; Katritzky, A. R., *Synthesis*, **2012**, 44, 547. b) Yi-Feng, W.; Feng-Lian, Z.; Chiba, S., *Org. Lett.* **2013**, 15, 2482

### Empleo de bencenos disustituídos

La ruta B mostrada en el esquema 4.1 para la síntesis del esqueleto de quinazolina y sus oxo-derivados ha sido desarrollada principalmente mediante el empleo de bencenos disustituídos como sintones de partida. La mayoría de los métodos se basan en reacciones de condensación, utilizando ácidos antranílicos **I** o sus derivados: 2-aminobenzamidas o los correspondientes ésteres **II**; anhídridos isatoicos **III**, 2-aminobenzonitrilos **IV**, a través del método originalmente descrito por Grosso y colaboradores,<sup>23</sup> o isocianatos de 2-alcoxycarbonilfenilo **V**. Otro compuesto de partida cuyo empleo en la síntesis de estos sistemas heterocíclicos ha sido ampliamente estudiado es la 2-aminometilanilina **VI**, a través de reacciones de ciclocarbonilación. También se ha descrito el empleo de haloaril derivados *orto* sustituidos **VII** en presencia de metales de transición que catalizan la formación del enlace C-C. (Figura 4.2).



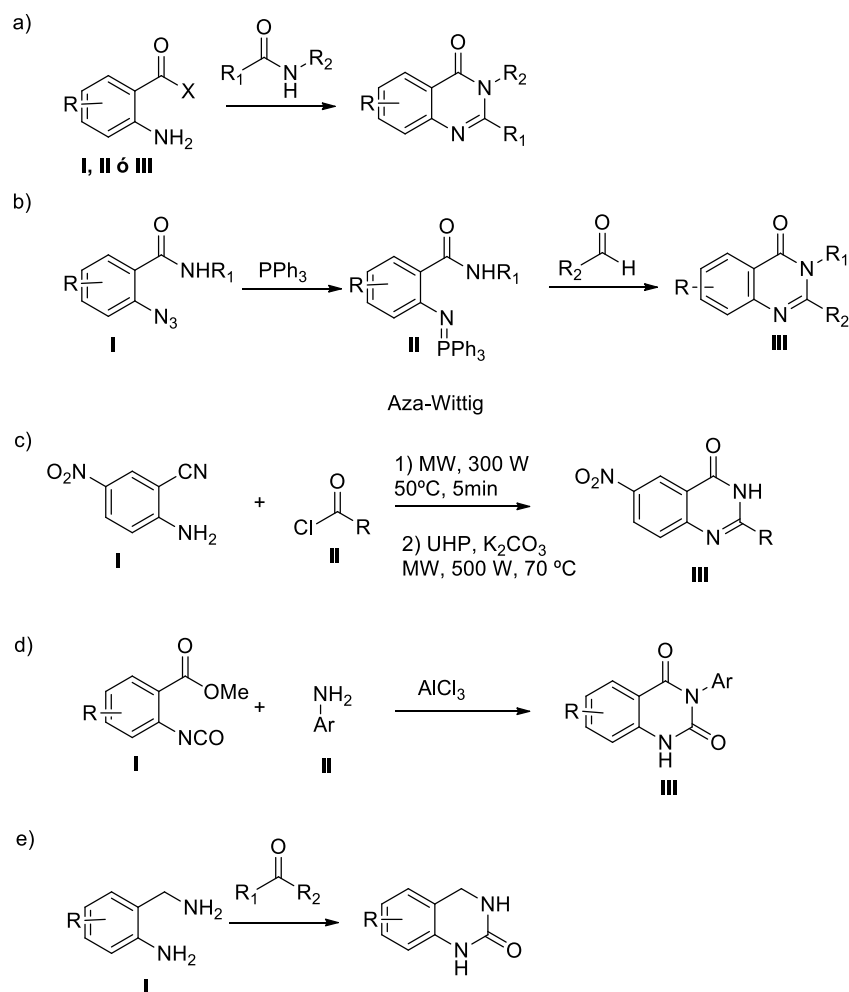
**Figura 4.2:** Síntesis del esqueleto de quinazolina a partir de bencenos disustituídos

Así, una de las rutas sintéticas más usadas es la basada en la reacción de Von Niementowski o variaciones de la misma,<sup>24</sup> en la que se genera el heterociclo por condensación del ácido antranílico **I** con amidas y que ha dado lugar a múltiples variantes en las que se usan ésteres y amidas, derivados del ácido antranílico **II**, o el anhídrido isatóico **III**, como compuestos de partida (Esquema 4.5a). Una variante de la reacción de Niemestowski se basa en el uso de 2-azidobenzamidas, donde la azida **II** se reduce con trifenilfosfina (o hidrosulfuro sódico) al correspondiente amiduro de trifenil fosfonio **II**, que por condensación con diferentes aldehídos y posterior ciclación con el nitrógeno de tipo amida conduce a la obtención de quinazolin-4-onas polisustituidas **III** (esquema 4.5b). Esta reacción ha sido recientemente empleada en la síntesis del

<sup>23</sup> Grosso, J. A.; Nichols, D. E.; Nichols, M. B.; Yim, G. K. W. *J. Med. Chem.* **1980**, 23, 1261.

<sup>24</sup> Niemestowski, S., *J. Prakt. Chem.*, **1985**, 51, 564.

producto natural (*S*)-vasicinona, donde la reacción de aza-Wittig se realiza de forma catalítica.<sup>25</sup> Otra variante, adecuada para la síntesis de quinazolin-4(3H)-onas disustituidas es el empleo de antranilonitrilos **I**. De forma general, podemos resaltar que el empleo de estos compuestos implica un paso de oxidación del grupo nitrilo a la correspondiente amida, siendo numerosos los casos descritos de este tipo de ciclación (esquema 4.5c).<sup>26</sup> Un buen ejemplo es el desarrollado por Desai y colaboradores, los cuales describen la síntesis de quinazolin-4(3H)-onas sustituidas a partir de los antranilonitrilos **I** y cloruros de ácido, en un proceso con calentamiento asistido por microondas y en ausencia de disolvente.<sup>27</sup> Aunque el empleo de isocianato como fuente de carbono y nitrógeno en la síntesis de quinazolinonas es bien conocido, hay pocos casos en los que el grupo isocianato está unido al anillo aromático. El único ejemplo que hemos encontrado



**Esquema 4.5:** Síntesis del esqueleto de quinazolina a partir de bencenos disustituidos

<sup>25</sup> a) Long, W.; Ying, W.; Min, C.; Ming-Wu, D., *Adv. Synth. Catal.*, **2014**, 356, 1098. b) Eguchi, S.; Suzuki, T.; Okawa, T.; Matsushita, Y. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 7316

<sup>26</sup> Algunos ejemplos representativos: a) Li, H.; He, L.; Neumann, H.; Bellera, M.; Wu, X., *Green Chem.*, **2014**, 16, 1336. b) Deepak, B.; Surjakanta, R.; Kulamani, P.; Bhalchandra M. B., *Cat. Sci. Tec.*, **2014**, 4, 1608. c) Connolly, D. J.; Cusack, D.; Sullivan, T. P. O.; Guiry P. S., *Tetrahedron*, **2005**, 61, 10153. d) Jiang, J. B.; Hesson, D. P.; Dusak, B. A.; Dexter, D. L.; Kang, G. L.; Hamel, E., *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 1721.

<sup>27</sup> Desai, K. R.; Desai, A. R., *Chem. Indian J.*, **2005**, 2, 216.

emplea los isocianatos de 2-alcoxicarbonilfenilo **I** (esquema 4.5d) y ha sido descrito por Deshaies y colaboradores en una patente de 2011,<sup>28</sup> la cual está basada en el procedimiento original descrito por Tikad para la síntesis de pirido[3,2-*d*]pirimidinas.<sup>29</sup> Las 2-aminometilanilinas **I** han sido ampliamente empleadas para la obtención de quinazolin-2(1*H*)-onas a través de reacciones de ciclocarbonilación con fosgeno y sus análogos sintéticos como ureas, isocianatos, etc. (esquema 4.5e).<sup>30</sup>

Otra importante metodología para la síntesis de estos esqueletos fusionados consiste en el empleo de *orto*-haloaril derivados como materiales de partida. Buen ejemplo de ello es el método descrito por Fu y colaboradores, donde una serie de quinazolin-4-(3*H*)-ona, son sintetizadas a partir de ácido orto bromo (o yodo) benzoico **I**, mediante reacciones de N-arilación tipo Ullman,<sup>31</sup> en un proceso catalizado por sales de hierro, seguido de ciclación intramolecular (esquema 4.6a).<sup>32</sup> Un proceso análogo ha sido descrito por el grupo de Ma, mediante el empleo de 2-bromobencilamida **I**, como compuesto de partida, en una reacción catalizada por sales de cobre (esquema 4.6b).<sup>33</sup> Por otro lado, también se han desarrollado procesos sintéticos para la formación de estos esqueletos heterocíclicos mediante reacciones catalizadas por paladio. Así, a modo de ejemplo podemos destacar la síntesis multicomponente de una serie de quinazolin-4(3*H*)-onas sustituidas, desarrollada por el grupo de Alper, a partir de orto-iodoanilinas **I**, mediante reacciones de acoplamiento C-C seguidas de ciclación intramolecular con cloroimidinas, monóxido de carbono y diacetato de paladio como catalizador (esquema 4.6c).<sup>34</sup> Estas estrategias sintéticas o sus variantes han dado lugar a la construcción de quimiotecas de compuestos con esqueleto de quinazolina y sus oxo derivados, y a diversos estudios de relación estructura actividad.<sup>35,36,37,38,39,40</sup> Sin embargo, debido a la falta de procesos versátiles para la síntesis de ácidos antranílicos sustituidos, la variación estructural y funcional sobre el anillo de benceno del esqueleto heterocíclico se ha visto bastante limitada.

<sup>28</sup> Deshaies, R. J.; "Fused pyrimidines as inhibitors of p97 complex", WO2011140527 (A2), 2011-11-10

<sup>29</sup> Tikad, A.; Routier, S.; Akssira, M.; Leger, J-M; Jarry, C.; Guillaumet, G., *Synlett*, **2006**, 12, 1938.

<sup>30</sup> a) Patonay T, Hegedus L, Mogyorodi F, Zolnai L. *Synth Commun*, **1994**, 24: 2507 b) Schwiebert, K. E.; Chin, D. N.; MacDonald J. C.; Whitesides G. M., *J Am Chem Soc*, **1996**, 118: 4018. c) Yue, F.; Toshihide, B.; Yoshio, O., *J Catal.*, **2001**, 197, 91. d) Singh M. S.; Singh, P.; Singh, S., *Indian J. Chem.*, **2007**, 46: 1666.

<sup>31</sup> Ullmann, F.; Bielecki, J. *Chem. Ber.* **1901**, 34 2174.

<sup>32</sup> Yang, D.; Fu, H.; Hu, L.; Jiang, Y.; Zhao, Y., *J. Comb. Chem.*, **2009**, 11, 653.

<sup>33</sup> Xu, L.; Jiang, Y.; Ma, D., *Org. Lett.*, **2012**, 14, 1150.

<sup>34</sup> a) Zheng, Z.; Alper, H., *Org. Lett.*, **2008**, 10, 829. b) Zeng F.; Alper, H., *Org. Lett.*, **2010**, 12, 1188. c) Zeng, F.; Alper, H.; *Org. Lett.*, **2010**, 12, 3642.

<sup>35</sup> Srivastava, S. K.; Kumar, V.; Agarwal, S. K.; Mukherjee, R.; Burman, A. C. *Anti-Cancer Agents Med. Chem.*, **2009**, 9, 246.

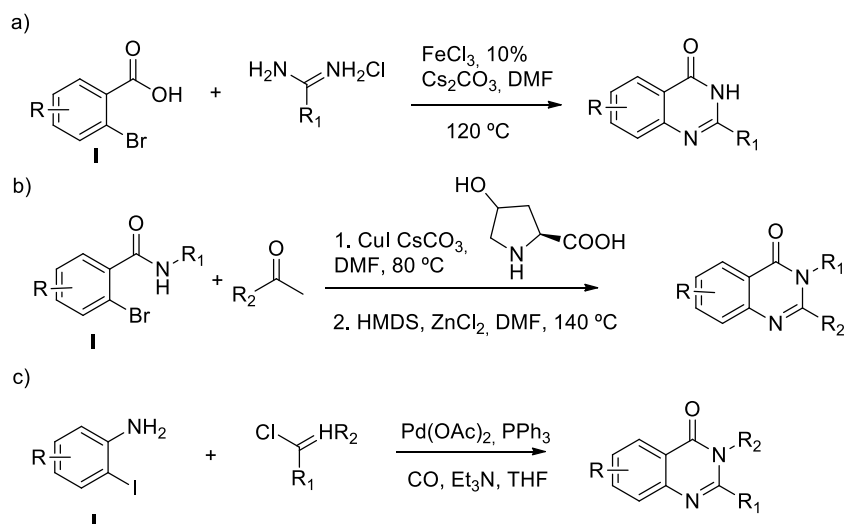
<sup>36</sup> Bench, B. J.; Suárez, V. H.; Watanabe, C. M. H., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2008, 18, 3126.

<sup>37</sup> Besson, T.; Chosson, E. *Comb. Chem. High T. Scr.*, **2007**, 10, 903.

<sup>38</sup> Bendrath, F.; Langer, P. *Curr. Org. Chem.*, **2009**, 13, 955.

<sup>39</sup> Hennequin, L. F.; Thomas, A. P.; Johnstone, C.; Stokes, E. S. E.; Ple, P. A.; Lohmann, J. J. M.; Ogilvie, D. J.; Dukes, M.; Wedge, S. R.; Curwen, J. O.; Kendrew, J.; Lambert-van der Brempt, C. *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 5369.

<sup>40</sup> Cai, X.; Zhai, H.-X.; Wang, J.; Forrester, J.; Qu, H.; Yin, L.; Lai, C. J.; Bao, R.; Qian, C. *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 2000.

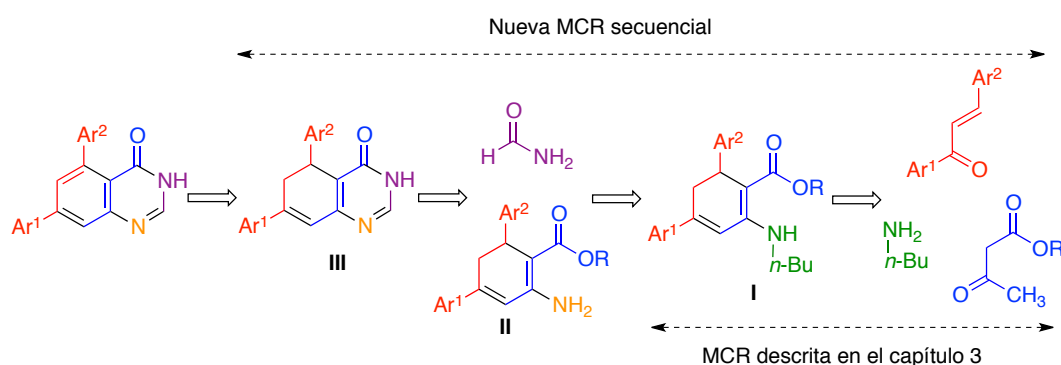


**Esquema 4.6:** Síntesis de quinazolin-4(3H)-onas catalizadas por metales.

## 4.2. Objetivos

Puesto que los derivados de terfenilo descritos en el capítulo 3 contienen un fragmento estructural de antranilato de alquilo, nos propusimos estudiar su empleo como materiales de partida para la síntesis de 5,6-dihidroquinazolina-4-(3H)-onas **I** a través de reacciones de Niementowski asistidas por microondas. Como segunda fase de nuestro estudio, nos planteamos desarrollar un proceso multicomponente secuencial que comprendiera las siguientes etapas (esquema 4.7):

- Una síntesis en tres componentes de dihidroterfenilos a partir de chalconas,  $\beta$ -cetoésteres, butilamina, según se ha descrito en el capítulo 3.
- Un intercambio entre grupos butilamino y amino por un mecanismo de tipo aza-Michael/retro aza-Michael.
- Una reacción de Niementowski con formamida.



**Esquema 4.7:** Resumen de los objetivos de este capítulo

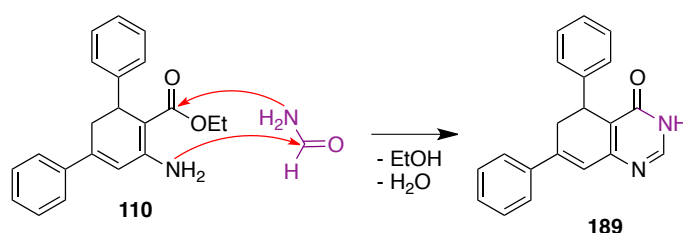
Además, nos planteamos el desarrollo de un método para la aromatización de los compuestos **III**.



### 4.3. Resultados

#### 4.3.1. Reacción de Niemestowski promovida por irradiación con microondas focalizadas

El estudio de las condiciones de ciclación para la construcción del heterociclo de las quinazolinonas por tratamiento de nuestros derivados de antranilato con formamida mediante calentamiento por irradiación con microondas, se ensayó sobre el compuesto **110** (esquema 4.8) Aunque esta reacción ya había sido descrita para otros derivados del ácido antranílico, las referencias bibliográficas encontradas implicaban el uso de un horno de microondas doméstico,<sup>41</sup> por lo que, dada la poca reproducibilidad de esta metodología, fue necesario llevar a cabo un proceso de optimización para llevar a cabo la reacción en un reactor de microondas focalizadas. Tras variar los tiempos y temperaturas de reacción, se encontraron los mejores resultados cuando la mezcla de reacción se calentó a 200 °C durante 30 min y en ausencia de disolvente, con 200 W de potencia de irradiación inicial. Aplicando estas condiciones optimizadas, el sólido que aparece tras el enfriamiento de la reacción era lo bastante puro para permitir su aislamiento por simple filtración y lavado con hexano, para proporcionar el compuesto **189** con un 95 % de rendimiento.



**Esquema 4.8:** Reacción en la que se llevó a cabo el estudio de optimización

**Tabla 4.1:** Optimización de las condiciones de reacción

Condiciones	Producto (rto.)
MW, 120 °C, 2 h	<b>110</b> recuperado
MW, 150 °C, 3 h	<b>110</b> recuperado
MW, 180 °C, 3 h	<b>189</b> (10%)
MW, 200 °C, 0.5 h	<b>189</b> (95 %)

<sup>41</sup> Desai, A. R.; Desai, K. R. *ARKIVOC*, **2005**, xiii, 98.

### 4.3.2. Síntesis multicomponente secuencial de 5,6-dihidroquinazolin-4-(3H)-onas

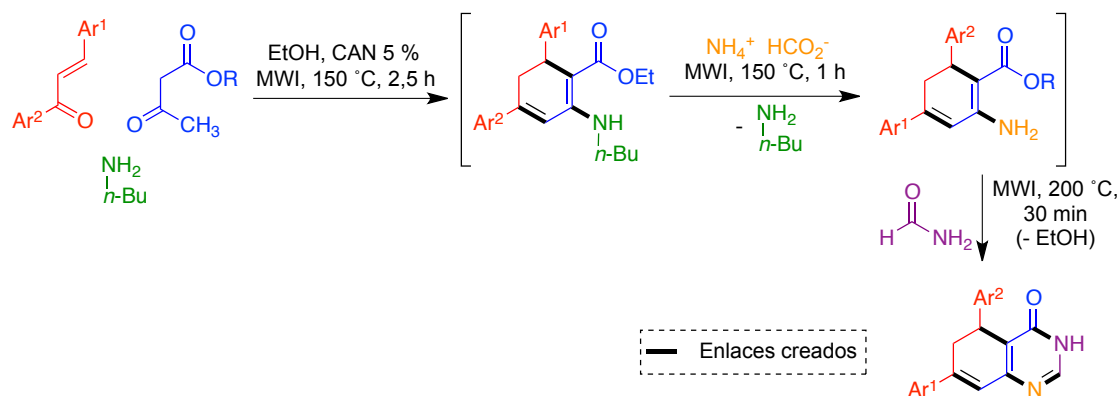
Una vez que se habían optimizado de forma individual todos los pasos de reacción, decidimos estudiar la obtención de las 5,6-dihidroquinazolina-4-(3H)-onas en un proceso *one-pot*, evitando la purificación de los intermedios. La mezcla de reacción, formada por una disolución en etanol de acetoacetato de etilo, chalcona y butilamina, junto con un 5 % de CAN, se irradió con microondas focalizadas a 150 °C durante 2.5 h. Se añadieron entonces 5 equivalentes de formiato amónico y la mezcla se calentó en las mismas condiciones durante una hora más. Finalizado este tiempo, se hizo pasar una corriente de argón, para evaporar el disolvente y sobre el residuo se añadieron 20 equivalentes de formamida, se cerró de nuevo el tubo y se irradió a una potencia inicial de 200W, hasta alcanzar 200 °C, y entonces se dejó reaccionar durante 30 min más a dicha temperatura. Se obtuvo así el compuesto **189** con un rendimiento global del 56% tras su purificación por cristalización.

Procedimos entonces al estudio de la generalidad del método, como se muestra en el esquema 4.9 y en la tabla 4.2. En primer lugar, investigamos el efecto en el rendimiento del grupo alcoxi presente en el  $\beta$ -cetoéster, observando pequeñas diferencias entre los grupos metiloxi, etiloxi o *ter*-butiloxi (entradas 1-3). A continuación, decidimos estudiar la influencia del carácter electrónico de los sustituyente sobre los anillos aromáticos. Para ello, se emplearon chalconas portadoras de grupos donadores de electrones como metiloxi y aceptores, tales como el grupo nitro y haluros. Los resultados obtenidos demuestran que el rendimiento global de la secuencia sintética es independiente del tipo de sustituyentes presente en los anillos aromáticos (entradas 4-11). Es de destacar que cuando se empleó la chalcona **9**, con un grupo nitro en la posición *para*, se obtuvo el producto de aromatización **193** (entrada 7). Esta peculiaridad puede ser explicada por la oxidación en la posición bencílica por un hidroperóxido, el cual puede ser generado en el seno de la reacción a partir de una molécula de oxígeno en condiciones radicalarias, y una posterior eliminación conduciría al producto de deshidrogenación.<sup>42</sup> Este resultado probablemente está promovido por la capacidad del grupo nitro para intervenir como intermedio en las reacciones de transferencia de un solo electrón.<sup>43</sup> Finalmente, con la intención de aumentar el alcance de la reacción, decidimos ensayar la secuencia sintética sobre las furil o tienil chalconas **36-38** y **40-42**, obteniéndose los compuestos **198** a **203** con buenos rendimientos. Por último, con el fin de aumentar el grado de sustitución del anillo aromático, se ensayó el empleo de 3-oxopentenoato de etilo o 3-oxohexenoato de etilo como componente  $\beta$ -dicarbonílico, lo cual debería proporcionar 5,6-dihidroquinazolin-4-(3H)-onas sustituidas en la posición 8. Sin embargo, estas reacciones condujeron a mezclas complejas.

Considerado en conjunto, en este proceso se forman dos ciclos y cinco nuevos enlaces (esquema 4.9).









<sup>42</sup> Cledera, P.; Villacampa, M.; Avendaño, C.; Menéndez, J. C., *ARKIVOC*, **2011**, (iii), 72.

<sup>43</sup> Halliwell, B.; Gutteridge, J. M. *Free Radicals in Biology and Medicine*, Oxford University Press, 3ª ed., **1999**, 601.



**Esquema 4.9:** Secuencia multicomponente para la síntesis de 5,6-dihidroquinazolin-4-(3H)-onas a partir de precursores acíclicos

**Tabla 4.2:** Estudio del alcance de la síntesis multicomponente de 5,6-dihidroquinazolin-4-(3H)-onas

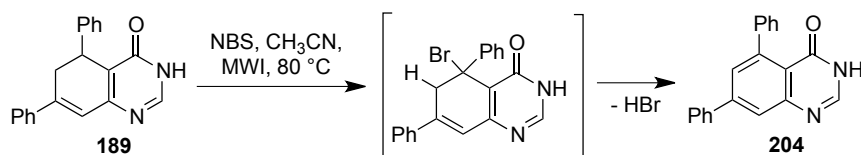
Entrada	Ar <sup>1</sup>	Ar <sup>2</sup>	R	Producto	Rendimiento global, % <sup>a</sup>
1	Ph	Ph	Et	<b>189</b>	56
2	Ph	Ph	Me	<b>189</b>	62
3	Ph	Ph	<sup>t</sup> Bu	<b>189</b>	54
4	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Et	<b>190</b>	55
5	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	Et	<b>191</b>	48
6	Ph	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Et	<b>192</b>	47
7	Ph	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Et	<b>193</b>	64 <sup>b</sup>
8	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Et	<b>194</b>	62
9	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Et	<b>195</b>	46
10	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	Et	<b>196</b>	67
11	Ph	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Et	<b>197</b>	48
12	Ph		Et	<b>198</b>	52
13		Ph	Et	<b>199</b>	54
14			Et	<b>200</b>	67
15	Ph		Et	<b>201</b>	72
16		Ph	Et	<b>202</b>	70
17			Et	<b>203</b>	76

<sup>a</sup> Rendimiento de producto aislado. <sup>b</sup> Aislado en forma aromática

#### 4.3.3. Estudio de la aromatización de los derivados de 5,7-diaril-5,6-dihidroquinazolin-4(3H)-ona

La aromatización del anillo bencénico de los compuestos descritos en el apartado anterior se intentó en primer lugar mediante calentamiento convencional en un baño de aceite, en presencia de diversos agentes de deshidrogenación. De esta forma, cuando una disolución en acetato de etilo de **189** e IBX como agente oxidante fue calentada a reflujo (80 °C) durante cuatro días, se obtuvo una mezcla compleja de productos que no

fue purificada. Cuando la deshidrogenación se ensayó usando como catalizador paladio sobre carbono suspendido en una disolución en EtOH a reflujo del compuesto **189**, se observó una baja conversión tras 2 días de reacción. Dados los largos tiempos de reacción y bajas conversiones que se obtenían, se decidió realizar la reacción por calentamiento con microondas. Así, se calentó una disolución de **189** en nitrobenceno a 180 °C, durante dos horas, conduciendo esto a un crudo de reacción donde se identificaron el producto de aromatización **204** y el compuesto de partida **189** en relación 1/1. Aunque previsiblemente el aumento de los tiempos o la temperatura de reacción habría permitido mejorar las conversiones, dadas las dificultades asociadas al alto punto de ebullición del nitrobenceno (210 °C) y a la purificación cromatográfica del producto de aromatización, decidimos explorar otras metodologías. Debido a la naturaleza simultáneamente bencílica y alílica de la posición 5, planteamos la posibilidad de llevar a cabo su bromación en condiciones radicalarias, seguida de deshidrohalogenación. Tratando de confirmar esta hipótesis, investigamos la reacción de **189** con N-bromosuccinimida se realizó en tetracloruro de carbono y con AIBN como iniciador de radicales, obteniéndose directamente el compuesto **204**. Durante la optimización de la reacción, se observó que era posible llevarla a cabo en ausencia de iniciador y usando un disolvente mucho menos tóxico, como es el acetonitrilo. Así, la mezcla de **189** y NBS en acetonitrilo se calentó por irradiación con microondas a 80 °C durante 60 minutos, se enfrió en baño de hielo, se filtró y se concentró a sequedad para obtener de forma cuantitativa el producto de aromatización **204**, sin que en ningún caso se detectara el producto intermedio de halogenación ni posibles productos secundarios de bromación sobre los anillos aromáticos (esquema 4.10).

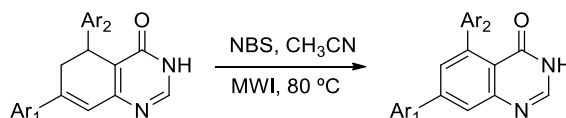


**Esquema 4.10:** Mecanismo propuesto para la oxidación de 5,6-dihidroquinazolin-4-(3H)-onas en presencia de N-bromosuccinimida

Utilizando estas condiciones optimizadas, se ensayó el alcance de la reacción de aromatización, obteniéndose los compuestos **204-211** con rendimientos comprendidos entre el 56 y el 85% (esquema 4.11 y tabla 4.3). La reacción fue compatible con la presencia tanto de grupos aceptores como de donadores electrónicos y también se pudo llevar a cabo en presencia de dos sustituyentes 2-furilo, de nuevo sin interferencias (tabla 4.3, entrada 9). En cambio, los derivados de tiofeno **201-203** condujeron a mezclas complejas.



Este protocolo de aromatización tiene la ventaja de no requerir el empleo de los oxidantes habituales, que se caracterizan por la elevada toxicidad de sus residuos. En la

actualidad, la “economía oxidativa” es una importante consideración en Química Verde.<sup>44</sup>



**Esquema 4.11:** Aromatización de 5,6-dihidroquinazolin-4-(3H)-onas

**Tabla 4.3:** Alcance de la reacción de aromatización

Entrada	Producto	Ar <sup>2</sup>	Ar <sup>1</sup>	Rendimiento, % <sup>a,b</sup>
1	<b>204</b>	Ph	Ph	74
2	<b>205</b>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	57
3	<b>206</b>	Ph	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	85
4	<b>193</b>	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	<sup>c</sup>
5	<b>207</b>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	60
6	<b>208</b>	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	56
7	<b>209</b>	Ph	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	84
8	<b>210</b>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	78
9	<b>211</b>			68

<sup>a</sup> Rendimiento después de cristalización. <sup>b</sup> El tiempo de reacción fue de 30 min en la síntesis del compuesto **206**, y 60 min para el resto. <sup>c</sup> El compuesto **193** se obtuvo directamente en la reacción multicomponente secuencial, sin que fuera necesaria su aromatización.

#### 4.3.4. Estudios de actividad antifúngica

##### 4.3.4.1 Antecedentes

Las infecciones por hongos suelen ser de tipo localizado y superficial, siendo en general de carácter oportunista. No obstante, en algunos casos los hongos pueden ser patógenos de tejidos profundos, produciendo infecciones sistémicas que son más probables en pacientes con un sistema inmunológico deprimido. Así, los enfermos de SIDA o cáncer tienen más probabilidades de desarrollar infecciones micóticas graves, tales como mucormicosis y la aspergilosis.<sup>45</sup> Las micosis pueden tratarse con diversos fármacos, como flucitosina, fluconazol, itraconazol, caspofungina, micafungina y anidulafungina, entre otros. Sin embargo, la aparición de resistencias a los tratamientos habituales hace necesaria la búsqueda de nuevos fármacos.<sup>46</sup>

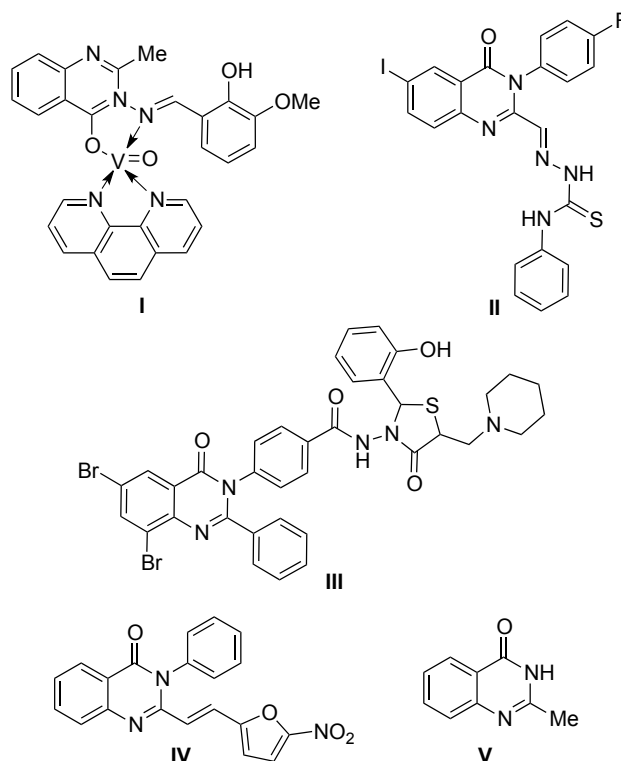
En este contexto, es interesante destacar la buena actividad antifúngica encontrada en muchos derivados de quinazolin-4-(3H)-ona. Así, Revanasiddappa y colaboradores han descrito recientemente actividad antifúngica para complejos de vanadio que contienen

<sup>44</sup> Revisión de este concepto: Burns, N. Z.; Baran, P. S.; Hoffmann, R. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2854.

<sup>45</sup> Richardson, M. D. *J. Antimicrob. Chemother.* **1991**, *28*, 1.

<sup>46</sup> Morschhauser, J. *Fungal Genet. Biol.* **2010**, *47*, 94. b) Ghannoum, M.A.; Rice, L.B., *Clin. Microbiol. Rev.*, **1999**, *12*, 501.

dicho sistemas heterocíclico como ligando (figura 4.3, **I**).<sup>47</sup> El grupo de Samir realizó la síntesis y el estudio de relación estructura actividad como agentes antifúngicos de una serie de 3-bencil-6-yodo-3,4-dihidroquinazolin-4-onas, con una cadena lateral con estructura de metil-*N*-aril-hidracinacarbotiamida, encontrando una buena actividad



**Figura 4.3:** Algunos derivados de quinazolin-4(3H)-ona que han mostrado actividad antifúngica.

frente a esporas de *Fusarium* para el compuesto **II**.<sup>48</sup> Marwa y colaboradores estudiaron la actividad como antibacteriana y antifúngica de una pequeña quimioteca de derivados de 6,8-dibromo-2-fenilquinazolin-4(3H)-ona con un resto de benzamida en la posición 3 del heterociclo. El compuesto **III** se mostró como el más potente frente a *Candida albicans* y *Aspergillus flavus*, mostrando una potencia superior a la del fluconazol.<sup>49</sup> En otro estudio sobre la actividad antifúngica de 3-bencil-3,4-dihidroquinazolin-4-onas, con una cadena de 2-nitro-5-vinilfurano en posición 2, Shivananda y colaboradores encontraron el compuesto **IV** como el más activo de la serie estudiada, con unos valores de inhibición frente a *Candida albicans* similares a los mostrados por el fluconazol.<sup>50</sup> Finalmente, que Zhu y colaboradores han descrito una serie de metabolitos secundarios con estructura de quinozalin-4-(3H)-ona **V**, que han mostrado una interesante de actividad antifúngica frente a *Candida albicans*.<sup>51</sup>

<sup>47</sup> Prasad, K. S.; Kumar, L. S.; Shekar, S. C.; Prasad, M.; Revanasiddappa, H. D. *Chem. Sci. J.*, **2011**, *12*, 1.

<sup>48</sup> Mohsen, M. A.; Yahia, A. M.; Khairy, A. M. EB.; Wahid, M. B.; Samir, Y. A., *Eur. J. Med. Chem.*, **2010**, *45*, 3365.

<sup>49</sup> Mosaad, S. M.; Mohsen M. K.; Emad, M. M. K.; Nageh, A.; Sherein, I. A.; Marwa, F. A., *Eur. J. Med. Chem.*, **2010**, *45*, 3311.

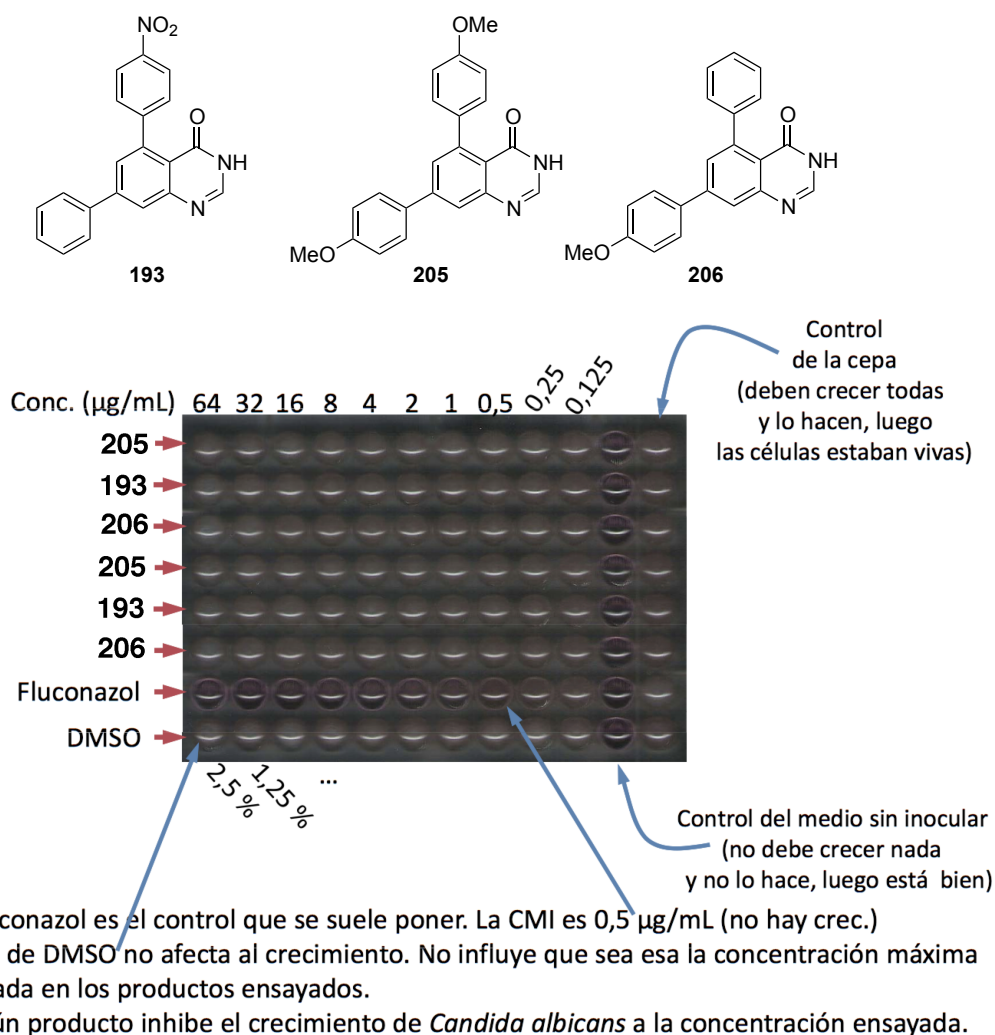
<sup>50</sup> Shivananda, M. K.; Shivarama B. N.; *J. Chem. Pharm. Res.*, **2011**, *3*, 83.

<sup>51</sup> Xu, Z.; Zhang, Y.; Fu, H.; Zhong, H.; Zhu, K. H. W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2011**, *21*, 4005

#### 4.3.4.2 Resultados

Movidos por los buenos resultados de actividad antifúngica mostrados por algunas series de compuestos estructuralmente relacionados con los nuestros, decimos ensayar algunas de las 5,7-diaril-quinazolin-4(3H)-onas sintetizadas. Para ello, y en función de la solubilidad observada para este tipo de compuestos, seleccionamos los compuestos **193**, **205** y **206** para realizar un primer estudio de inhibición frente a *Candida albicans*. Este estudio fue realizado por el Dr. Federico Navarro, del Departamento de Microbiología II de la Universidad Complutense.

La actividad antifúngica fue ensaya por el método de dilución en agar.<sup>52</sup> Para ello se prepararon disoluciones en DMSO de los compuestos bajo estudio de concentraciones 64, 32, 16, 8, 4, 2, 1, 0,5, 0,25 y 0,125  $\mu\text{g/mL}$  y se emplearon idénticas concentraciones de fluconazol como control positivo y medio de cultivo sin inocular como control negativo de la inhibición del crecimiento. También se comprobó que el DMSO, a concentraciones iguales o inferiores al 2,5% (valor de la concentración máxima empleada en la preparación de las diluciones de los compuestos ensayados) no afectaba



**Figura 4.4:** Estudio de actividad antifúngica de los compuestos **193**, **205** y **206**

<sup>52</sup> Zaika, L. L. *J. Food Safety*, **1988**, 9, 97.

al crecimiento. Desafortunadamente, ninguno de los tres compuestos ensayados inhibió el crecimiento a las 24 horas y aunque a las 48 horas sí se observó cierta inhibición en los casos de **193** y **205**, fue muy baja comparada con la del fluconazol (figura 4.4).

#### 4.4. Conclusiones

Hemos desarrollado un nuevo método para la obtención de 5,6-dihidroquinazolin-4-(3H)-onas, mediante una estrategia multicomponente secuencial en un solo paso. Durante el proceso sintético se generan dos anillos, dos enlaces carbono-carbono (uno de ellos corresponde con un doble enlace) y tres enlaces carbono-nitrógeno (siendo uno de ellos un doble enlace). La secuencia sintética descrita se realiza mediante calentamiento por microondas, lo que permite al proceso ser rápido, seguro y realizar las reacciones con muy poco disolvente. La ausencia de productos secundarios de reacción permite purificar los compuestos mediante cristalización, sin necesidad de purificación en cromatografía de columna. De esta forma, podemos concluir que hemos desarrollado una nueva metodología sostenible y respetuosa con el medio ambiente.

Por otro lado, hemos desarrollado un proceso de aromatización de 5,6-dihidroquinazolin-4-(3H)-onas basado en una secuencia de halogenación con NBS-eliminación, el cual presenta la ventaja de no emplear los clásicos agentes oxidantes, los cuales son altamente contaminantes.

Algunos de los compuestos sintetizados se han ensayado como antifúngicos, sin encontrar actividad interesante.

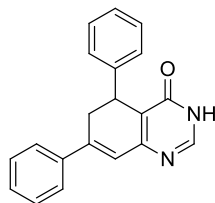


## 4.5. Parte experimental

### 4.5.1. General procedure for the one-pot synthesis of 5,6-dihydroquinazolin-4(3H)-ones **6**

A microwave tube containing a solution of the suitable chalcone (1.1 eq), ethyl acetoacetate (1.0 eq), butylamine (1.3 eq) and CAN (0.05 eq) in ethanol (5 mL), was closed and placed in the cavity of a CEM Discover focused microwave oven. The reaction mixture was irradiated with microwave for 2.5 h, at 200 W and 150 °C. The tube was left to cool to 60 °C and ammonium formate (5 eq) was added to the reaction mixture, which was irradiated for an additional period of 1 h, under the same conditions. The solvent was removed under a stream of argon, the residue was dissolved in formamide (2 mL) and the solution was irradiated at 200 W and 200 °C for 30 min. The reaction mixture was allowed to cool to room temperature and was diluted with AcOEt (15 mL). The organic phase was washed with 1M aqueous HCl (10 mL), water (10 mL) and brine (10 mL), dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under reduced pressure to give a residue that was purified by recrystallization from diethyl ether to furnish pure compounds. In the case of the reaction starting from the nitrochalcone **9**, the corresponding derivative **193** was obtained instead of the expected compound **26**.

#### 5,7-diphenyl-5,6-dihydroquinazolin-4(3H)-one (**189**)



Prepared from (*E*)-1,3-diphenylpropenone (500 mg, 2.40 mmol), ethyl acetoacetate (0.28 mL, 2.18 mmol) and butylamine (0.28 mL, 2.84 mmol). Yield: 367 mg, (56 %); pale yellow solid.

**Mp:** 272-273 °C.

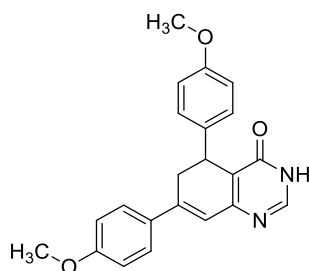
**Elemental analysis** (%) calcd for C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O (M= 300.35): C, 79.98; H, 5.37; N, 9.33; found: C, 72.97; H, 4.94; N, 8.68.

**IR** (neat)  $\nu$ : 2918, 1646, 1590 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  12.24 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.58 – 7.48 (m, 2H), 7.46 – 7.30 (m, 6H), 7.28 – 7.15 (m, 2H), 6.85 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.54 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.34 (ddd, *J* = 17.6, 9.0, 2.7 Hz, 1H), 3.18 (dd, *J* = 17.6, 1.7 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  163.0, 157.4, 147.1, 146.2, 142.6, 139.1, 129.0, 128.7, 128.5, 127.1, 127.0, 125.8, 122.8, 119.4, 34.6, 33.6.

#### 5,7-di-(4-methoxyphenyl)-5,6-dihydroquinazolin-4(3H)-one (**190**).



Prepared from (*E*)-1,3-bis(4-methoxyphenyl)-2-propen-1-one (500 mg, 1.87 mmol), ethyl acetoacetate (0.21 mL, 1.69 mmol) and butylamine (0.22 mL, 2.20 mmol). Yield: 335 mg, (55%); pale yellow solid.

**Mp:** 256-257 °C.

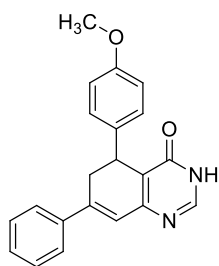
**Elemental analysis** (%) calcd for C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (M= 360.41): C, 73.32; H, 5.59; N, 7.77; found: C, 64.10; H, 4.98; N, 6.62.

**IR** (neat)  $\nu$ : 2924, 1643, 1587 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$  12.33 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.10 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.94 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.75 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.69 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 4.27 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.14 (ddd, *J* = 17.2, 8.5, 2.5 Hz, 1H), 2.99 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$  160.0, 157.9, 148.2, 148.2, 143.8, 135.1, 131.0, 128.0, 127.1, 120.4, 120.3, 118.7, 114.2, 113.6, 55.3, 54.9, 33.1.

**5-(4-methoxyphenyl)-7-phenyl-5,6-dihydroquinazolin-4(3H)-one (191).**



Prepared from (*E*)-3-(4-methoxyphenyl)-1-phenyl-2-propen-1-one (500 mg, 2.10 mmol), ethyl acetoacetate (0.24 mL, 1.91 mmol) and butylamine (0.25 mL, 2.48 mmol). Yield: 296 mg, (47%); white solid.

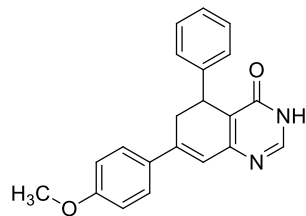
**Mp:** 202-203 °C.

**Elemental analysis** (%) calcd for C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M= 330.38): C, 76.34; H, 5.49; N, 8.48; found: C, 74.81; H, 6.47; N, 7.38.

**IR** (neat)  $\nu$ : 2850, 1649, 1588 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$  12.37 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.61 – 7.51 (m, 2H), 7.45 – 7.26 (m, 5H), 7.15 – 7.06 (m, 2H), 6.80 – 6.71 (m, 3H), 4.29 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.21 (ddd, *J* = 17.4, 8.9, 2.9 Hz, 1H), 2.99 (dd, *J* = 17.5, 1.1 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$  160.5, 157.9, 155.4, 148.4, 144.1, 138.7, 134.9, 128.9, 128.8, 127.9, 125.6, 122.5, 119.4, 113.7, 54.9, 33.3, 33.1.



**5-phenyl-7-(4-methoxyphenyl)-5,6-dihydroquinazolin-4(3H)-one (192).**

Prepared from (*E*)-1-(4-methoxyphenyl)-3-phenyl-2-propen-1-one (500 mg, 2.10 mmol), ethyl acetoacetate (0.24 mL, 1.91 mmol) and butylamine (0.25 mL, 2.48 mmol). Yield: 302 mg, (48%); pale yellow solid.

**Mp:** 271-272 °C.

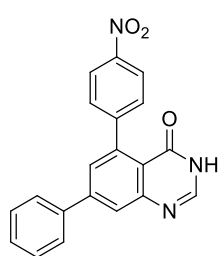
**Elemental analysis** (%) calcd for C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M= 330.38): C, 76.34; H, 5.49; N, 8.48; found: C, 63.47; H, 4.74; N, 7.01.

**IR** (neat)  $\nu$ : 2917, 1665, 1580 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$  12.35 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.56 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 2H), 7.27 – 7.08 (m, 6H), 6.94 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 2H), 6.70 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1H), 4.33 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 3.18 (ddd,  $J$  = 17.4, 8.6, 2.6 Hz, 1H), 3.03 (dd,  $J$  = 17.6, 1.6 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$  160.4, 159.9, 156.0, 148.4, 143.8, 143.2, 130.8, 128.3, 127.1, 126.9, 126.5, 120.5, 118.3, 114.2, 55.3, 33.9, 32.9.

#### 5-(4-Nitrophenyl)-7-phenylquinazolin-4(3H)-one (193).



Prepared from (*E*)-3-(4-nitrophenyl)-1-phenyl-2-propen-1-one (63 mg, 0.25 mmol). Yield: mg, (64%); pale brown solid.

**Mp:** 317-318 °C.

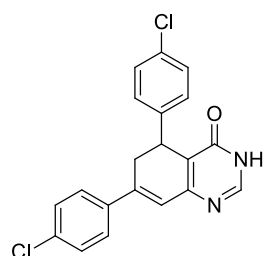
**Elemental analysis** (%) calcd for C<sub>20</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (M= 343.34): C, 69.96; H, 3.82; N, 12.24; found: C, 69.64; H, 4.05; N, 12.43.

**IR** (neat)  $\nu$ : 3276, 2947, 1656 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$ : 8.24 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H), 8.17 (s, 1H), 8.02 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.88 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 7.69 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H), 7.59 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 7.56 – 7.44 (m, 4H), 7.32 (s, 1H).

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$  160.1, 151.2, 149.1, 146.8, 146.6, 145.0, 141.5, 138.4, 130.8, 129.6, 129.4, 128.7, 128.1, 127.7, 125.7, 122.6.

#### 5,7-di-(4-chlorophenyl)-5,6-dihydroquinazolin-4(3H)-one (194).



Prepared from (*E*)-1,3-bis(4-chlorophenyl)-2-propen-1-one (500 mg, 1.81 mmol), ethyl acetoacetate (0.21 mL, 1.64 mmol) and butylamine (0.21 mL, 2.13 mmol). Yield: 375 mg, (62%); white solid.

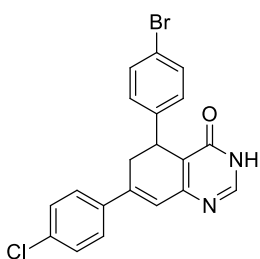
**Mp:** 307-308 °C.

**Elemental analysis** (%) calcd for C<sub>20</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O (M= 369.24): C, 65.06; H, 3.82; N, 7.59; found: C, 64.86; H, 3.93; N, 7.62.

**IR** (neat)  $\nu$ : 2922, 1647, 1586 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$  12.40 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.63 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 7.42 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 7.22 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 6.82 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 4.36 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 3.25 (ddd,  $J$  = 17.5, 8.6, 2.9 Hz, 1H), 2.94 (dd,  $J$  = 17.5, 1.1 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$  160.8, 155.8, 149.1, 143.0, 142.2, 137.6, 133.8, 131.5, 129.1, 129.1, 128.6, 127.8, 123.4, 119.1, 33.7, 33.1.

**5-(4-bromophenyl)-7-(4-chlorophenyl)-5,6-dihydroquinazolin-4(3H)-one (195).**

Prepared from (*E*)-1-(4-chlorophenyl)-3-(4-bromophenyl)-2-propen-1-one (500 mg, 1.55 mmol), ethyl acetoacetate (0.18 mL, 1.41 mmol) and butylamine (0.18 mL, 1.83 mmol). Yield: 268 mg, (46%); pale yellow solid.

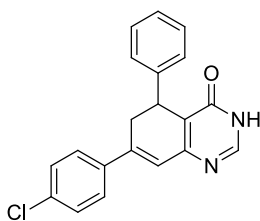
**Mp:** 306-307 °C.

**Elemental analysis** (%) calcd for C<sub>20</sub>H<sub>14</sub>BrClN<sub>2</sub>O (M= 413.69): C, 58.07; H, 3.41; N, 6.77; found: C, 49.09; H, 2.94; N, 5.73.

**IR** (neat)  $\nu$ : 2756, 1645, 1587 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$  12.45 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.47 – 7.36 (m, 4H), 7.14 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.82 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.23 (ddd, *J* = 17.4, 9.0, 2.7 Hz, 1H), 2.97 (dd, *J* = 17.7, 1.3 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$  160.3, 155.5, 148.7, 142.7, 142.3, 137.3, 133.5, 131.2, 129.2, 128.8, 127.5, 123.1, 119.6, 118.7, 33.4, 32.7.

**5-phenyl-7-(4-chlorophenyl)-5,6-dihydroquinazolin-4(3H)-one (196).**

Prepared from (*E*)-1-(4-chlorophenyl)-3-phenyl-2-propen-1-one (500 mg, 2.07 mmol), ethyl acetoacetate (0.24 mL, 1.88 mmol) and butylamine (0.24 mL, 2.44 mmol). Yield: 422 mg, (67%); pale yellow solid.

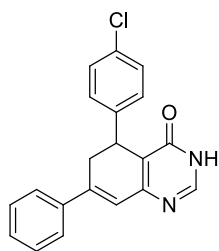
**Mp:** 279-280 °C.

**Elemental analysis** (%) calcd for C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O (M= 334.80): C, 71.75; H, 4.52; N, 8.37; found: C, 71.40; H, 4.63; N, 8.18.

**IR** (neat)  $\nu$ : 2964, 1650, 1585 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$  12.41 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.64 – 7.53 (m, 2H), 7.46 – 7.38 (m, 2H), 7.27 – 7.15 (m, 5H), 6.82 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.35 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.24 (ddd, *J* = 17.6, 9.0, 2.8 Hz, 1H), 2.99 (dd, *J* = 17.6, 1.3 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$  160.4, 155.4, 148.5, 142.9, 142.8, 137.4, 133.4, 128.7, 128.3, 127.4, 126.9, 126.5, 123.1, 119.2, 33.8, 33.0.

**5-(4-chlorophenyl)-7-phenyl-5,6-dihydroquinazolin-4(3H)-one (197).**

Prepared from (*E*)-3-(4-chlorophenyl)-1-phenyl-2-propen-1-one (500 mg, 2.07 mmol), ethyl acetoacetate (0.24 mL, 1.88 mmol) and butylamine (0.24 mL, 2.44 mmol). Yield: 302 mg, (48%); white solid.

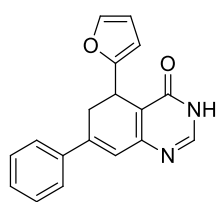
**Mp:** 264–265 °C.

**Elemental analysis** (%) calcd for C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O (M= 334.80): C, 71.75; H, 4.52; N, 8.37; found: C, 71.44; H, 4.47; N, 8.21.

**IR** (neat)  $\nu$ : 2924, 1639, 1587 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$  12.28 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.57 (dd, *J* = 7.9, 1.7 Hz, 2H), 7.48 – 7.31 (m, 3H), 7.31 – 7.15 (m, 4H), 6.78 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.35 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.25 (ddd, *J* = 17.6, 9.0, 2.8 Hz, 1H), 3.01 (dd, *J* = 17.6, 1.4 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$  160.4, 155.7, 148.7, 144.1, 142.0, 138.5, 131.1, 129.0, 128.8, 128.8, 128.3, 125.6, 122.5, 118.5, 33.4, 32.9.

**5-(2-furyl)-7-phenyl-5,6-dihydroquinazolin-4(3H)-one (198).**

Prepared from (*E*)-1-phenyl-3-(furan-2-yl)-2-propen-1-one (500 mg, 2.52 mmol), ethyl acetoacetate (0.29 mL, 2.29 mmol) and butylamine (0.29 mL, 2.98 mmol). Yield: 346 mg, (52 %); brown solid.

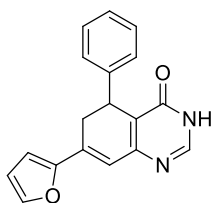
**Mp:** 192–193 °C.

**Elemental analysis** (%) calcd for C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M= 290.32): C, 74.47; H, 4.86; N, 9.65; found: C, 74.44; H, 4.57; N, 9.41.

**IR** (neat)  $\nu$ : 2924, 1668, 1585 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$ : 8.16 (1H, s), 7.56 (3H, dd, *J* = 7.0, 1.7 Hz), 7.48–7.32 (7H, m), 7.28 (1H, d, *J* = 1.1 Hz), 6.78 (1H, d, *J* = 2.7 Hz), 6.19 (2H, dd, *J* = 3.2, 1.9 Hz), 5.93 (1H, d, *J* = 3.2 Hz), 4.63 (1H, d, *J* = 7.7 Hz), 3.35 (1H, dd, *J* = 17.5, 1.5 Hz), 3.09 (2H, ddd, *J* = 17.4, 8.2, 2.7 Hz).

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$ : 162.8, 154.5, 147.6, 147.1, 141.9, 139.1, 129.3, 128.9, 126.1, 122.2, 117.2, 110.3, 107.0, 105.7, 29.8, 29.3.

**7-(2-furyl)-5-(2-phenyl)-5,6-dihydroquinazolin-4(3H)-one (199).**

Prepared from (*E*)-3-phenyl-1-(furan-2-yl)-2-propen-1-one (500 mg, 2.52 mmol), ethyl acetoacetate (0.29 mL, 2.29 mmol) and butylamine (0.29 mL, 2.98 mmol). Yield: 359 mg, (54 %); yellow solid.

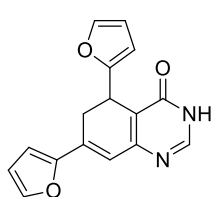
**Mp:** 268–270 °C.

**Elemental analysis** (%) calcd for C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M= 290.32): C, 74.47; H, 4.86; N, 9.65; found: C, 74.24; H, 4.57; N, 9.31.

**IR** (neat)  $\nu$ : 2954, 2889, 2802, 1644, 1587 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$ : 8.05 (1H, s), 7.74 (1H, d, *J* = 1.7 Hz), 7.23–7.01 (6H, m), 6.83 (1H, d, *J* = 3.4 Hz), 6.64 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 6.53 (1H, dd, *J* = 3.4, 1.8 Hz), 4.28 (1H, dd, *J* = 7.6, 2.3 Hz), 2.99 (2H, dd, *J* = 10.2, 2.5 Hz).

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$ : 160.3, 155.4, 152.3, 148.4, 144.9, 142.8, 133.3, 128.3, 126.9, 126.5, 118.9, 118.4, 112.4, 111.0, 33.4, 30.7.

**5,7-bis-(2-furyl)-5,6-dihydroquinazolin-4(3H)-one (200).**

Prepared from (*E*)-1,3-bis(furan-2-yl)-2-propen-1-one (500 mg, 2.66 mmol), ethyl acetoacetate (0.31 mL, 2.42 mmol) and butylamine (0.31 mL, 3.15 mmol). Yield: 454 mg, (67 %); yellow solid.

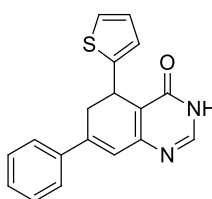
**Mp:** 250–252 °C.

**Elemental analysis** (%) calcd for C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (M= 280.28): C, 61.51; H, 3.87; N, 8.97; found: C, 68.56; H, 4.32; N, 9.99.

**IR** (neat)  $\nu$ : 2926, 1760, 1660, 1588 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$  8.08 (1H, s), 7.78 (1H, d, *J* = 1.6 Hz), 7.45 (1H, s), 6.91 (1H, d, *J* = 3.4 Hz), 6.66–6.52 (2H, m), 6.23 (1H, dd, *J* = 3.2, 1.9 Hz), 5.84 (1H, d, *J* = 3.2 Hz), 4.36 (1H, d, *J* = 7.7 Hz), 3.09 (1H, dd, *J* = 17.3, 1.3 Hz), 2.88 (1H, ddd, *J* = 17.3, 8.0, 2.6 Hz).

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): 162.6, 160.0, 154.7, 152.2, 148.7, 144.8, 141.9, 133.4, 117.8, 116.4, 116.0, 112.4, 111.0, 110.2, 105.3, 28.2, 27.9.

**7-phenyl-5-(2-thienyl)-5,6-dihydroquinazolin-4(3H)-one (201).**

Prepared from (*E*)-1-phenyl-3-(thiophen-2-yl)-2-propen-1-one (500 mg, 2.33 mmol), ethyl acetoacetate (0.27 mL, 2.12 mmol) and butylamine (0.27 mL, 2.76 mmol). Yield: 468 mg, (72 %); white solid.

**Mp:** 217–219 °C.

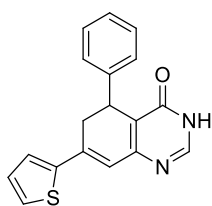
**Elemental analysis** (%) calcd for  $C_{18}H_{14}N_2OS$  ( $M = 306.38$ ): C, 70.56; H, 4.61; N, 9.14; found: C, 70.44; H, 4.47; N, 9.21.

**IR** (neat)  $\nu$ : 2912, 1693, 1642, 1580  $cm^{-1}$ .

**$^1H$  NMR** (250 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  13.17 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.65 – 7.58 (m, 2H), 7.50 – 7.36 (m, 3H), 7.06 (dd,  $J = 5.1, 1.3$  Hz, 1H), 6.98 – 6.92 (m, 1H), 6.86 (dd,  $J = 5.1, 3.5$  Hz, 2H), 4.84 (dd,  $J = 6.6, 2.8$  Hz, 1H), 3.29 (dd,  $J = 6.4, 2.4$  Hz, 2H).

**$^{13}C$  NMR** (63 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  163.1, 157.0, 147.6, 146.7, 145.2, 139.2, 129.3, 128.8, 126.5, 126.2, 124.5, 123.6, 122.9, 119.6, 33.9, 30.7.

**5-(2-phenyl)-7-(2-thienyl)-5,6-dihydroquinazolin-4(3H)-one (202).**



Prepared from (*E*)-3-phenyl-1-(thiophen-2-yl)-2-propen-1-one (500 mg, 2.33 mmol), ethyl acetoacetate (0.27 mL, 2.12 mmol) and butylamine (0.27 mL, 2.76 mmol). Yield: 455 mg, (70 %); pale brown solid.

**Mp**: 272–274  $^{\circ}C$ .

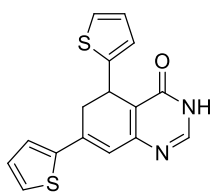
**Elemental analysis** (%) calcd for  $C_{18}H_{14}N_2OS$  ( $M = 306.38$ ): C, 70.56; H, 4.61; N, 9.14; found: C, 70.44; H, 4.47; N, 9.21.

**IR** (neat)  $\nu$ : 3348, 1693, 1638, 1573  $cm^{-1}$ .

**$^1H$  NMR** (250 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  12.71 – 12.34 (m, 1H), 8.32 – 8.18 (m, 1H), 7.74 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 7.59 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 7.42 – 7.18 (m, 6H), 6.81 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 4.47 (dd,  $J = 7.9, 1.7$  Hz, 2H), 3.32 (ddd,  $J = 17.4, 8.1, 2.4$  Hz, 1H), 3.21 (dd,  $J = 17.5, 2.1$  Hz, 1H).

**$^{13}C$  NMR** (63 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  160.2, 155.4, 148.5, 142.9, 142.8, 138.2, 128.5, 128.4, 127.8, 126.9, 126.6, 126.5, 120.0, 118.9, 33.8, 33.3.

**5,7-bis-(2-thienyl)-5,6-dihydroquinazolin-4(3H)-one (203).**



Prepared from (*E*)-1,3-bis(thiophen-2-yl)-2-propen-1-one (500 mg, 2.27 mmol), ethyl acetoacetate (0.26 mL, 2.06 mmol) and butylamine (0.26 mL, 2.68 mmol). Yield: 489 mg, (76 %); pale brown solid.

**Mp**: 246–248  $^{\circ}C$ .

**Elemental analysis** (%) calcd for  $C_{26}H_{12}N_2OS_2$  ( $M = 312.41$ ): C, 61.51; H, 3.87; N, 8.97; found: C, 61.44; H, 3.97; N, 8.61.

**IR** (neat)  $\nu$ : 3072, 1652, 1578  $cm^{-1}$ .

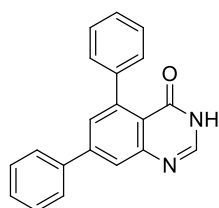
**$^1H$  NMR** (250 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  12.56 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.78 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 7.67 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 7.38 – 7.22 (m, 2H), 6.97 (d,  $J = 3.4$  Hz, 2H), 6.79 (d,  $J = 1.7$  Hz, 2H), 4.72 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 3.41 – 3.17 (m, 2H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (63 MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  158.1, 154.7, 148.7, 145.7, 142.8, 138.6, 128.6, 128.0, 126.7, 126.5, 124.1, 123.7, 119.6, 99.2, 33.4, 30.0.

#### 4.5.2. General procedure for the synthesis of 5,7-diarylquinazolin-4(3H)-ones

A microwave tube containing an acetonitrile solution of the suitable 5,6-dihydroquinazolin-4(3H)-one (1.0 equiv.) and *N*-bromosuccinimide (1.0 equiv.) was sealed and placed in the cavity of a CEM Discover microwave oven. The reaction mixture was irradiated with microwave for 60 min, at 80 °C, except for the case of compound **192** (30 min). The tube was cooled to 0 °C and its content was filtered to give a residue that was purified by recrystallization from ethanol.

##### 5,7-Diphenylquinazolin-4(3H)-one (**204**).



Prepared from 5,7-diphenyl-5,6-dihydroquinazolin-4(3H)-one (75 mg, 0.25 mmol). Yield: 55 mg, (74 %); white solid.

**Mp:** > 370 °C.

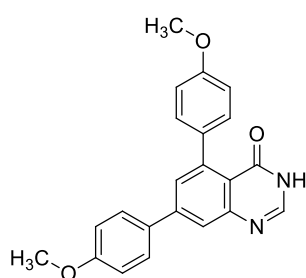
**Elemental analysis** (%) calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$  ( $M = 298.34$ ): C, 80.52; H, 4.73; N, 9.39; found: C, 80.48; H, 4.54; N, 9.18.

**IR** (neat)  $\nu$ : 3061, 1770, 1681  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR** (250 MHz, MeOD)  $\delta$  9.25 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.94 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 7.83 – 7.79 (m, 1H), 7.77 (m, 2H), 7.54 (m, 4H), 7.42 (bs, 5H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (63 MHz, MeOD)  $\delta$  166.2, 149.7, 148.7, 146.8, 141.6, 139.2, 131.6, 130.5, 130.4, 129.9, 128.7, 128.5, 119.7, 118.5.

##### 5,7-Bis(4-methoxyphenyl)quinazolin-4(3H)-one (**205**).



Prepared from 5,7-di-(4-methoxyphenyl)-5,6-dihydroquinazolin-4(3H)-one (90 mg, 0.25 mmol). Yield: 51 mg, (57%); white solid.

**Mp:** 267-268 °C.

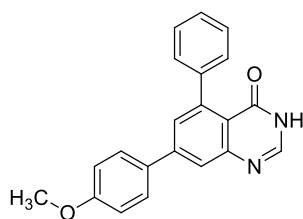
**Elemental analysis** (%) calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$  ( $M = 358.39$ ): C, 73.73; H, 5.06; N, 7.82; found: C, 73.50; H, 4.98; N, 7.62.

**IR** (neat)  $\nu$ : 2546, 1659, 1605  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR** (250 MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  8.14 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.14 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.09 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.89 (d,  $J = 2.7$  Hz, 2H), 6.86 (d,  $J = 2.7$  Hz, 2H), 3.75 (s, 6H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (63 MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  160.5, 158.6, 158.3, 147.8, 145.8, 138.5, 132.3, 132.1, 130.6, 128.6, 127.2, 113.7, 55.1, 55.1.



**7-(4-Methoxyphenyl)-5-phenylquinazolin-4(3H)-one (206).**

Prepared from 5-phenyl-7-(4-methoxyphenyl)-5,6-dihydroquinazolin-4(3H)-one (83 mg, 0.25 mmol). Yield: 70 mg, (85%); yellow solid.

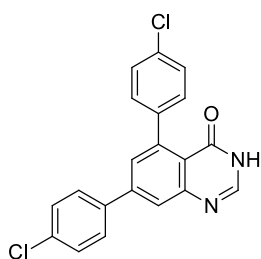
**Mp:** 285-286 °C.

**Elemental analysis** (%) calcd for C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M= 328.36): C, 76.81; H, 4.91; N, 8.53; found: C, 76.47; H, 4.74; N, 8.31.

**IR** (neat)  $\nu$ : 2597, 1703, 1580 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$  8.75 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.58 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.39 (bs, 5H), 7.08 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$  160.2, 158.7, 147.8, 145.0, 144.1, 140.7, 129.8, 129.0, 128.7, 128.6, 127.3, 127.2, 119.6, 117.1, 114.8, 55.4

**5,7-Bis(4-chlorophenyl)quinazolin-4(3H)-one (207).**

Prepared from 5,7-di-(4-chlorophenyl)-5,6-dihydroquinazolin-4(3H)-one (92 mg, 0.25 mmol). Yield: 55 mg, (60%); white solid.

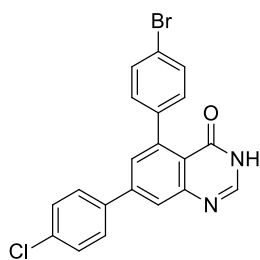
**Mp:** > 370 °C.

**Elemental analysis** (%) calcd for C<sub>20</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O (M= 367.23): C, 65.41; H, 3.29; N, 7.63; found: C, 65.36; H, 3.43; N, 7.62.

**IR** (neat)  $\nu$ : 2922, 1672, 1603 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$  8.51 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.64 (m, 4H), 7.48 (m, 4H).

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$  159.7, 148.6, 147.5, 143.9, 142.9, 140.2, 137.1, 134.3, 132.3, 131.2, 129.6, 129.5, 128.7, 127.6, 123.2, 118.8.

**7-(4-Chlorophenyl)-5-(4-bromophenyl)quinazolin-4(3H)-one (208).**

Prepared from 5-(4-bromophenyl)-7-(4-chlorophenyl)-5,6-dihydroquinazolin-4(3H)-one (103 mg, 0.25 mmol). Yield: 58 mg, (56%); white solid.

**Mp:** >370 °C.

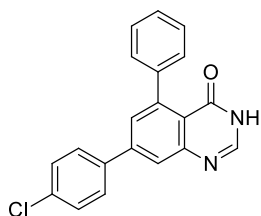
**Elemental analysis** (%) calcd for C<sub>20</sub>H<sub>12</sub>BrClN<sub>2</sub>O (M= 411.68): C, 58.35; H, 2.94; N, 6.80; found: C, 58.09; H, 2.74; N, 6.73.

**IR** (neat)  $\nu$ : 2931, 1672, 1604 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 8.17 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.57 (d, *J* = 1.9 Hz, 2H), 7.56 – 7.51 (m, 3H), 7.34 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H).

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 159.7, 150.5, 146.4, 143.2, 142.4, 140.6, 137.0, 133.8, 131.2, 130.0, 129.2, 129.1, 127.8, 124.5, 120.4, 118.8.

**7-(4-Chlorophenyl)-5-phenylquinazolin-4(3H)-one (209).**



Prepared from 5-phenyl-7-(4-chlorophenyl)-5,6-dihydroquinazolin-4(3H)-one (84 mg, 0.25 mmol). Yield: 70 mg, (84%); white solid.

**Mp:** 309–310 °C.

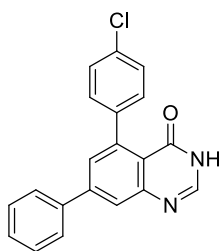
**Elemental analysis** (%) calcd for C<sub>20</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O (M= 332.78): C, 72.18; H, 3.94; N, 8.42; found: C, 72.40; H, 3.63; N, 8.28.

**IR** (neat) ν: 2587, 1672, 1604 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 8.51 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.57 – 7.54 (m, 2H), 7.38 (s, 5H).

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 159.1, 147.3, 144.0, 143.6, 140.9, 136.8, 133.9, 129.2, 129.2, 129.0, 128.6, 127.3, 127.1, 122.1, 118.4.

**5-(4-Chlorophenyl)-7-phenylquinazolin-4(3H)-one (210).**



Prepared from 5-(4-chlorophenyl)-7-phenyl-5,6-dihydroquinazolin-4(3H)-one (84 mg, 0.25 mmol). Yield: 65 mg, (78%); white solid.

**Mp:** > 370 °C.

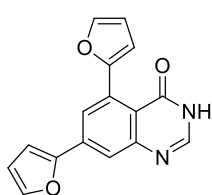
**Elemental analysis** (%) calcd for C<sub>20</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O (M= 332.78): C, 72.18; H, 3.94; N, 8.42; found: C, 72.34; H, 3.67; N, 8.21.

**IR** (neat) ν: 2974, 1728, 1652 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, MeOD) δ 9.15 (s, 1H), 7.86 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.75 – 7.71 (m, 2H), 7.46 – 7.36 (m, 6H), 7.09 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H).

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, MeOD) δ 162.6, 150.4, 148.8, 147.1, 141.8, 141.4, 131.4, 131.0, 129.9, 129.9, 128.8, 117.4, 115.9.

**5,7-bis-(2-furyl)-quinazolin-4(3H)-one (211).**



Prepared from 5,7-bis-(2-furyl)-5,6-dihydroquinazolin-4(3H)-one **201** (70 mg, 0.25 mmol). Yield: 47 mg, (68 %); pale brown solid.

**Mp:** 143–145 °C.

**Elemental analysis** (%) calcd for C<sub>16</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (M= 278.26): C,

69.06; H, 3.62; N, 10.07; found: C, 69.34; H, 3.67; N, 10.21.

**IR** (neat)  $\nu$ : 2917, 2849, 1677, 1609  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR** (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.01 (2H, s), 7.90 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz), 7.58 (2H, d,  $J = 1.8$  Hz), 6.92 (1H, d,  $J = 3.4$  Hz), 6.74 (1H, dd,  $J = 3.4, 0.8$  Hz), 6.55 (2H, m).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 161.2, 152.5, 152.0, 151.2, 144.0, 142.6, 135.6, 132.3, 125.4, 122.4, 118.6, 114.2, 112.4, 111.4, 110.0, 108.9.

## **5. Síntesis multicomponente de carbazoles polisustituidos**

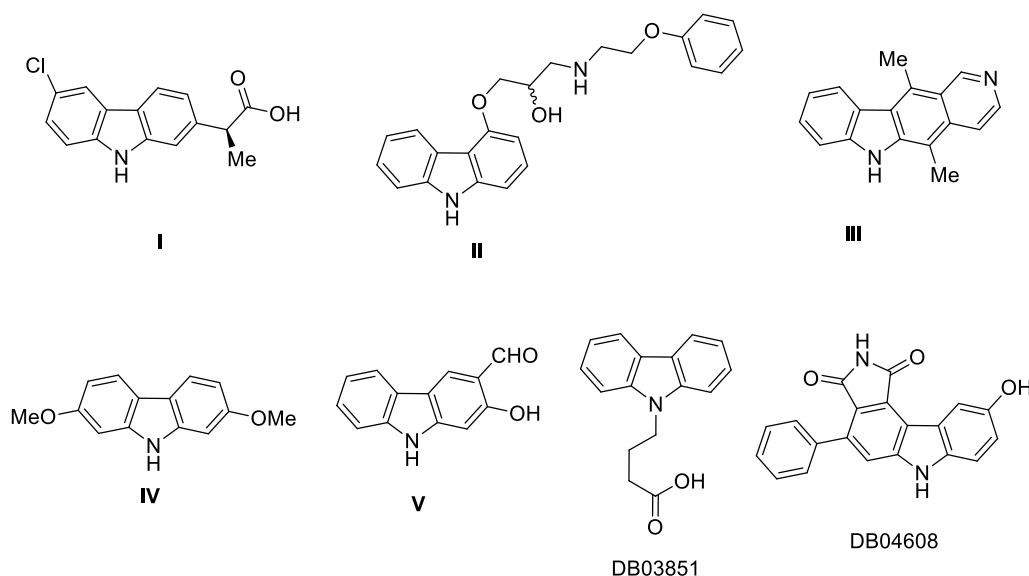


## 5.1. Introducción

### 5.1.1 Importancia de los derivados de carbazol

#### a) Desde el punto de vista de la Química Médica

Desde que el primer carbazol fue aislado en 1872 por Graebe y Glazer,<sup>1</sup> han sido numerosos los compuestos descritos, tanto de origen natural como sintético, que contienen este sistema heterocíclico. Muchos de los productos de origen natural que contienen este esqueleto han mostrado gran diversidad de actividades biológicas, entre las que se incluyen actividades antibacteriana, antifúngica, antiviral, antiinflamatoria y antitumoral.<sup>2,3</sup> Además dicha estructura está presente en algunos fármacos, como el carprofeno (**I**), antiinflamatorio no esteroideo de uso veterinario y empleado en humanos entre 1985 y 1995 y el carvedilol (Coreg TM®, GSK) (**II**),  $\beta$ -bloqueante empleado para el tratamiento de insuficiencias cardiovasculares. Dicho heterociclo también se encuentra presente en moléculas cuya investigación médica se encuentra



**Figura 5.1:** Estructuras de algunas moléculas bioactivas que contienen el sistema de carbazol.

<sup>1</sup> Graebe, C.; Glazer, C. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1872**, 5, 12

<sup>2</sup> Revisiones sobre carbazoles de origen natural biológicamente activos: a) Schmidt, A. W.; Reddy, K. R.; Knölker, H.-J. *Chem. Rev.* **2012**, 112, 3193. b) Knölker, H.-J. *Top. Curr. Chem.* **2005**, 244, 115. c) Chakraborty, D. P.; Roy, S., en Herz, W.; Grisebach, H.; Kirby, G. W.; Steglich, W.; Tamm, C. (eds.) *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*, Springer, Wien, **2003**, 85, 125. d) Knölker, H.-J.; Reddy, K. R. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 4303.

<sup>3</sup> a) Ito, C.; Katsuno, S.; Itoigawa, M.; Ruangungsi, N.; Mukainaka, T.; Okuda, M.; Kitigawa, Y.; Tokuda, H.; Nishino, H.; Furukawa, H. *J. Nat. Prod.* **2000**, 63, 125. b) Wang, Y. -S.; He, H. -P.; Shen, Y. -M.; Hong, X.; Hao, X. -J. *J. Nat. Prod.* **2003**, 66, 416. c) Ito, C.; Itoigawa, M.; Sato, A.; Hasan, C. M.; Rashid, M. A.; Tokuda, H.; Mukainaka, T.; Nishino, H.; Furukawa, H. *J. Nat. Prod.* **2004**, 67, 1488. d) Potterat, O.; Puder, C.; Bolek, W.; Wagner, K.; Ke, C.; Ye, Y.; Gillardon, F. *Pharmacies*, **2005**, 60, 637

muy avanzada, como son la elipticina (**III**),<sup>4</sup> inhibidor de la topoisomerasa II, la clausina V (**IV**), alcaloide que ha demostrado actividad antiviral,<sup>5</sup> el mukonal (**V**), alcaloide con propiedades antimaláricas,<sup>6</sup> DB03851 el cual ha mostrado ser un eficiente inhibidor de la proteína que se une a ácidos grasos, A-FABP,<sup>7</sup> y el DB04608, como inhibidor de quinasa,<sup>8</sup> entre otros (figura 5.1). Puede concluirse que los carbazoles ocupan un lugar privilegiado dentro de la química de los heterociclos nitrogenados.

#### **b) Desde el punto de vista de la química de materiales**

Las propiedades ópticas que exhibe el esqueleto de carbazol, incluyendo una intensa fluorescencia y fosforescencia por exposición a la luz ultravioleta, así como su capacidad como semiconductor, han generado un creciente interés por este tipo de compuestos en el campo de la química de materiales.<sup>9</sup> El empleo de carbazoles para la construcción de polímeros empleados en distintos dispositivos electrónicos y detectores presenta múltiples ventajas frente a otros compuestos heterocíclicos, ya que el átomo de nitrógeno puede ser fácilmente funcionalizado, pudiendo así variar sus propiedades fisicoquímicas. Por otro lado, la aromaticidad del carbazol le otorga una gran estabilidad química, a la vez que le permite tener distintas puntos de unión para la construcción de estructuras poliméricas. De esta forma, son numerosos los compuestos poliméricos derivados de poli-(3,6-carbazol) y poli-(2,7-carbazol).<sup>10</sup>

Desde los primeros trabajos sobre polímeros semiconductores desarrollados por H. Shirakawa, A. Heeger y A. MacDiarmid en 1978, el uso de compuestos orgánicos como agentes semiconductores ha sufrido una rápida evolución que ha llevado a su amplia utilización en el campo de la electrónica. Así, los semiconductores orgánicos poseen características similares a sus homólogos inorgánicos pero presentan numerosas ventajas ya que son más flexibles y ligeros, sus procesos de fabricación son más sencillos y sus costes menores. Además, el uso de materiales orgánicos en dispositivos emisores de luz es ventajoso frente al de los materiales inorgánicos tradicionales debido a la relativa facilidad con que se logra el control de su composición, modificando químicamente sus propiedades.

<sup>4</sup> Stiborová, M.; Poljaková, J.; Martinková, E.; Bořek-Dohalská, L.; Eckschlager, T.; Kizek, R.; Frei, E. *Interdisciplinary Toxicology*, **2011**, *4*, 98.

<sup>5</sup> Wang, J.; Zheng, Y.; Efferth, T.; Wang, R.; Shen, Y.; Hao, X. *Phytochemistry*, **2005**, *66*, 697

<sup>6</sup> Lin, W.; Wang, Y.; Lin, S.; Li, C.; Zhou, C.; Wang, S.; Huang, H.; Liu, P.; Ye, G.; Shen, X. *Eur J Med Chem*, **2012**, *47*, 214.

<sup>7</sup> Lehmann, F.; Haile, S.; Axen, E.; Medina, C.; Uppenberg, J.; Svensson, S.; Lundbäck, T.; Rondahl, L.; Barf, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 4445.

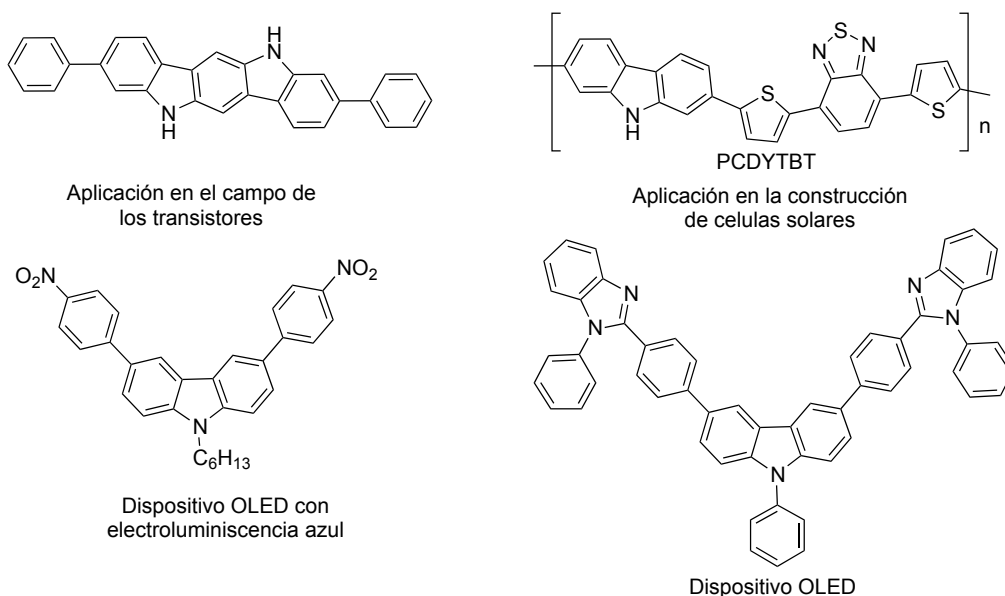
<sup>8</sup> a) Smaill, J. B.; Baker, E. N.; Booth, R. J.; Bridges, A. J.; Dickson, J. M.; Dobrusin, E. M.; Ivanovic, I.; Kraker, A. J.; Lee, H. H.; Lunney, E. A.; Ortwine, D. F.; Palmer, B. D.; Quin III, J.; Squire, C. J.; Thompson, A. M.; Denny W. A. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 1276. b) Wichapong, K.; Lindner, M.; Pianwanit, S.; Kokpol, S.; Sippl W. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 1383.

<sup>9</sup> a) Van Dijken, A.; Bastiaansen, J. A. M.; Kiggen, N. M. M.; Langeveld, B. M. W.; Rothe, C.; Monkmann, A.; Bach, I.; Stoessel, p.; Brunner, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7718. b) Wakim, S.; Buchard, J.; Simard, M.; Drolet, N.; Tao, Y.; Leclerc, M. *Chem. Mater.* **2004**, *16*, 4386

<sup>10</sup> a) Morin, J.-F.; Leclerc, M.; Ades, D.; Siove, A. *Macromol. Rapid Commun.* **2005**, *26*, 761. b) Blouin, N.; Leclerc, M. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1110

Destaca también el empleo de materiales orgánicos en óptica electrónica, basada principalmente en el fenómeno de electroluminiscencia, es decir, la emisión de luz por parte de un material o un compuesto cuando es sometido a una fuente externa de energía. Los materiales orgánicos con propiedades semiconductoras se pueden encontrar en diversos dispositivos como: diodos orgánicos emisores de luz (Organic light emitting diodes, OLED), celdas solares orgánicas (OSC)<sup>11</sup> y transistores orgánicos (OFET). Como consecuencia, se emplean semiconductores orgánicos en un gran número de productos tecnológicos, tales como pantallas planas de televisión, ordenadores portátiles y teléfonos móviles.

De forma general, los compuestos orgánicos con propiedades semiconductoras se pueden clasificar en moléculas orgánicas de pequeño tamaño que contienen uniones conjugadas  $\pi$  y materiales poliméricos con uniones  $\pi$  extendidas.<sup>12</sup> Aunque ya en 1965 Helfrich y colaboradores describieron el primer dispositivo emisor de luz a partir de antraceno,<sup>13</sup> fue en 1987 cuando los compuestos orgánicos con propiedades electroluminiscentes cobraron un mayor interés gracias al trabajo desarrollado por la empresa Kodak.<sup>14</sup> Así, la necesidad de nuevos dispositivos que presenten altas eficiencias, mayor brillo y tiempos de vida más largos ha generado un creciente interés en el desarrollo de nuevas estructuras,<sup>15</sup> mostrándose en la figura 5.2 algunas que han



**Figura 5.2:** Ejemplos de estructuras derivadas de carbazol con aplicaciones en el campo de la electrónica.

<sup>11</sup> Lia, J.; Grimsdale A. C. *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, 39, 2399.

<sup>12</sup> a) Facchetti, A. *Chem. Mater.* **2011**, 23, 733; b) Marks, T. J. *MRS Bull.* **2010**, 35, 1018. c) Sokolov, A. N.; Tee, B. C.-K.; Bettinger, C. J.; Tok, J. B.-H.; Bao, Z. *Acc. Chem. Res.* **2012**, 45, 361.

<sup>13</sup> Helfrich, W.; Schneider, W. G. *Phys. Rev. Lett.* **1965**, 14, 229.

<sup>14</sup> Tang, C. W.; Van Slyke, S. A. *Appl. Phys. Lett.* **1987**, 51, 913.

<sup>15</sup> a) Hung, L. S.; Chen, C. H.; *Mat. Sci. Engineer.*, **2002**, 39, 143. b) Richter, M. M. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 3003.

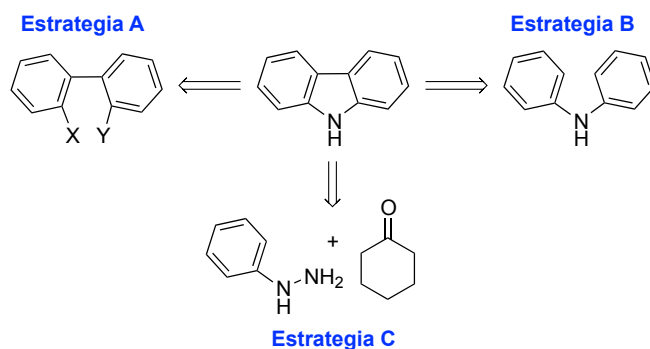


demostrado utilidad en las áreas anteriormente mencionadas. De especial relevancia para nuestro trabajo son las propiedades electroluminiscentes encontradas para los compuestos poliaromáticos (oligoarenos) y particularmente derivados de anilina,<sup>16</sup> así como el empleo de carbazoles<sup>17</sup> e indolcarbazoles en dispositivos de óptica electrónica, como fotorreceptores,<sup>18</sup> dispositivos orgánicos de emisión de luz OLED.<sup>19</sup>

### 5.1.2 Antecedentes sintéticos de la síntesis de carbazoles

#### a) Estrategias generales

Dada la importancia y múltiple aplicabilidad de los compuestos heterocíclicos con estructura de carbazol, han sido numerosas las estrategias sintéticas descritas. En este apartado resumiremos las que nos han parecido más significativas para este trabajo, sin considerar aquellas que parten de indoles, y las clasificaremos en función del tipo de enlace formado (carbono-carbono o carbono-nitrógeno). Así, en la estrategia A se engloban todos aquellos métodos sintéticos que emplean bifenilos *orto,orto'*-disustituídos como material de construcción del esqueleto de carbazol. En la estrategia B se parte de diarilaminas, obteniéndose los esqueletos de carbazol mediante reacciones de anelación en las que se crea un nuevo enlace carbono-carbono.<sup>20</sup> Finalmente, la estrategia C corresponde a la llamada síntesis de Borsche–Drechsel, una variante de la síntesis de Fischer de indoles que implica un reordenamiento [3,3] sigmatrópico a partir de arilhidrazonas y cetonas cíclicas de seis miembros (figura 5.3).



**Figura 5.3.** Principales estrategias de síntesis de carbazoles

<sup>16</sup> Oyama, M.; Mitani, M.; Okazaki, S. *Electrochem. Commun.* **2000**, 2, 363.

<sup>17</sup> Facchetti, A.; Vaccaro, L.; Marrocchi, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 3520.

<sup>18</sup> a) Law, K. Y. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 449. b) Biana, L.; Zhua, E.; Tanga, J.; Tanga, W.; Zhang, F. *Prog. Polym. Sci.*, **2012**, 37, 1292.

<sup>19</sup> Casalbore-Miceli, G.; Degli Espost, A.; Fattori, V.; Marconi, G.; Sabatini, C.; *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2004**, 6, 3092.

<sup>20</sup> Revisión de las síntesis de indoles y carbazoles a través de reacciones de activación C-H: Song, J. J.; Reeves, J. T.; Fandrick, D. R.; Tan, Z.; Yee, N. K.; Senanayake, C. H. *ARKIVOC* **2010** (i), 390.

**b) Antecedentes sintéticos basados en la estrategia A**

El desarrollo de esta estrategia puede hacerse de tres formas, dependiendo del tipo de proceso de anelación empleado. En primer lugar, las rutas que parten de bifenilos con un grupo nitro en posición *orto* implican un proceso de desoxigenación de dicho grupo para generar un nitreno o un grupo nitroso como especie reactiva, el cual promueve la reacción de *N*-anulación. Esta metodología ha sido ampliamente empleada desde 1898, usando tanto mono- como dinitrobifenilos, en procesos que pueden transcurrir en uno o dos pasos.<sup>21</sup> Desde entonces se han descrito múltiples sistemas reductores y se han propuesto distintos mecanismos e intermedios para explicar la reacción. Así, en los primeros años se utilizó el proceso originalmente desarrollado por Cadogan,<sup>22</sup> basado en el uso de fosfito de trietilo y otros agentes de fósforo trivalente como reductores, en condiciones térmicas. Waterman y Vivian describieron una reacción similar basada en el empleo de cantidades estequiométricas de oxalato de hierro, en un proceso que se desarrolla a 200 °C.<sup>23</sup> En los últimos años se ha introducido el empleo de metales de transición en cantidades catalíticas y en presencia de agentes reductores, tales como monóxido de carbono. Sin embargo en dicho proceso la competencia entre la reacción de inserción del CO y la reacción de reducción conduce a menudo a bajos rendimientos.<sup>24</sup> Como alternativa, se ha descrito la ciclación reductora de *o*-nitrobifenilos en presencia de complejos de dioxomolibdeno (VI) y trifenilfosfina como reductor.<sup>25</sup> Recientemente Kürti y colaboradores han descrito una nuevas condiciones de ciclación de *orto*-nitrobifenilos, mediante el empleo de bromuro de fenilmagnesio como reductor del grupo nitro<sup>26</sup> (esquema 5.1a).

Se han empleado también 2,2'-dihalobifenilos como materiales de partida en la síntesis de carbazoles, en procesos que fueron inicialmente descritos por Nozaki y colaboradores y que implican la aminación de los dos anillos de benceno por aminas primarias.<sup>27</sup> Dicha metodología es adecuada para la síntesis de carbazoles polisustituidos y requiere la presencia de un buen grupo saliente en las posiciones 2 y 2' del sistema de bifenilo y la catálisis por paladio (esquema 5.1b).<sup>28</sup>

Como alternativa, se ha desarrollado el empleo de bifenilos conteniendo una función azida en posición 2 como precursores de los esqueletos de carbazol, en procesos

<sup>21</sup> a) Stoermer, R.; Brockerhof H. *Chem. Ber.* **1897**, *30*, 1631. b) Stoermer, R.; Franke M.; *Chem. Ber.* **1898**, *31*, 752.

<sup>22</sup> Cadogan, J. I. G.; Cameron-Wood, M.; Mackie R. K.; Searle, R. J. G. *J. Chem. Soc.* **1965**, 4831

<sup>23</sup> Waterman, H. C.; Vivian. D. L. *J. Org. Chem.* **1949**, *14*, 289

<sup>24</sup> a) M. Pizzotti, S. Cenini, S. Quici and S. Tollari. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1994**, 913. b) C. Crotti, S. Cenini, A. Bassoli, B. Rindone and F. Demartin. *J. Mol. Catal.* **1991**, *70*, 175. c) Smitrovich, J. H.; Davies, I. W. *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 533

<sup>25</sup> Sanz, R.; Escribano, J.; Pedrosa, M. R.; Aguado, R.; Arnáiz, F. J. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *713*.

<sup>26</sup> Gao, H.; Xu, Q-L.; Yousufuddin, M.; Ess, D. H.; Kürti, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 2701.

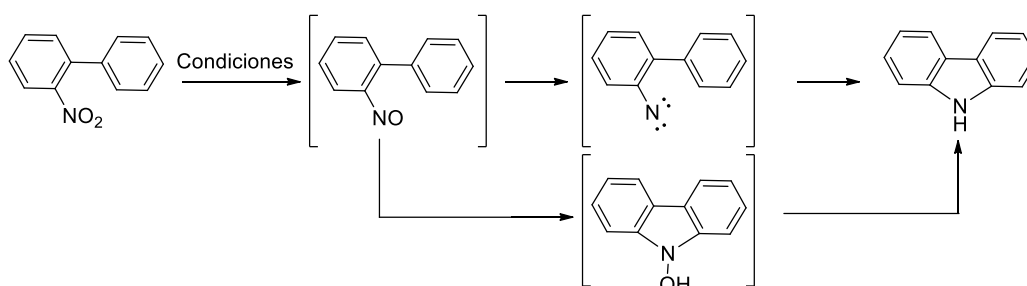
<sup>27</sup> Nozaki, K.; Takahashi, K.; Nakano, K.; Hiyama, T.; Tang, H.-Z.; Fujiki, M.; Yamaguchi, S.; Tamao, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2051;

<sup>28</sup> a) Kitawaki, T.; Hayashi, Y.; Chida, N. *Heterocycles* **2005**, *65*, 1561; b) Kuwahara, A.; Nakano, K.; Nozaki, K. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 413; c) Kitawaki, T.; Hayashi, Y.; Ueno, A.; Chida, N. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 6792. d) Shen, Q.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10028

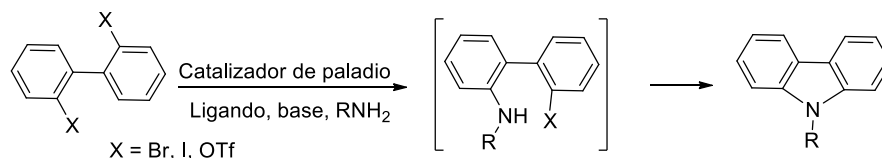
catalizados por metales de transición. Así, originalmente Driver y colaboradores describieron esta estrategia en un proceso catalizado por rodio.<sup>29</sup> En paralelo, el grupo de Jia lograba el mismo objetivo mediante el empleo de catalizadores de rutenio.<sup>30</sup> Recientemente, Jiao<sup>31</sup> y colaboradores han descrito una elegante metodología donde el empleo de azida sódica en presencia de sales de cobre como catalizador, permiten obtener carbazoles mediante un proceso de aril azidación, seguido de N-anulación en un proceso en un solo paso, partiendo de bifenilos con un átomo de yodo en la posición dos. Un posible mecanismo de dicha reacción se muestra en el esquema 5.1c e implica la formación del nitreno metálico **I**.

Finalmente dentro de esta estrategia sintética también debe ser contemplado el empleo de 2-amino bifenilos como una alternativa para la síntesis de carbazoles con buena economía atómica. Dicha metodología fue originalmente empleada por Buchwald y

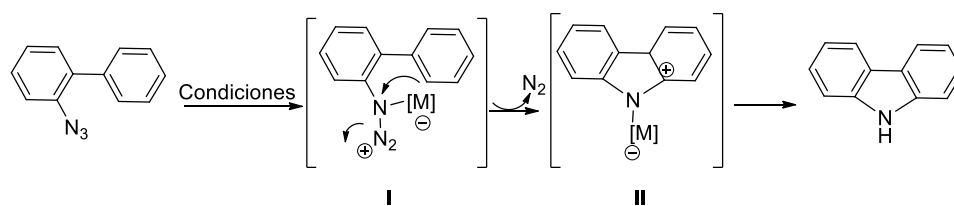
a) Mecanismo general para la obtención de carbazoles por desoxigenación de orto nitrobifenilos



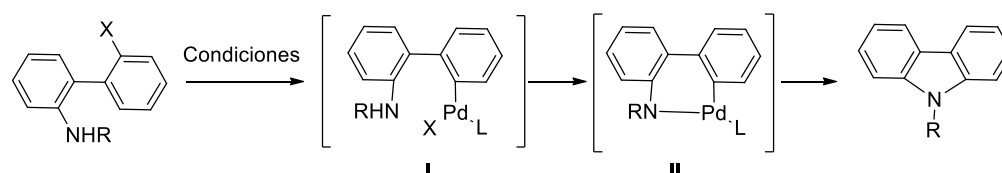
b) Mecanismo general para la obtención de carbazoles por N-arilación



c) Mecanismo general para la obtención de carbazoles a partir de azidas



d) Mecanismo general para la obtención de carbazoles a partir de 2-amino-bifenilos



**Esquema 5.1:** Rutas representativas para la síntesis de carbazoles a partir de bifenilos (estrategia A).

<sup>29</sup> a) Pumphrey, A. L.; Dong H.; Driver, T. G. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2012**, 51, 5920; b) Stokes, B. J.; Jovanovic, B.; Dong, H.; Richert, K. J.; Riell R. D.; Driver, T. G. *J. Org. Chem.*, **2009**, 74, 3225.

<sup>30</sup> Shou, W. G.; Li, J.; Guo, T.; Lin Z.; Jia, G. *Organometallics*, **2009**, 28, 6847

<sup>31</sup> Oua, Y.; Jiao, N. *Chem. Commun.*, **2013**, 49, 3473

colaboradores, en un proceso donde el paladio cataliza el proceso de ciclación intramolecular para la formación de un enlace C-N entre el nitrógeno de tipo anilina y el anillo aromático, y en el que se emplea  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  como agente oxidante.<sup>32</sup> Dicha reacción también ha sido descrita mediante el empleo de catalizadores de platino.<sup>33</sup> Recientemente se ha descrito el empleo del tándem  $\text{Cu}(\text{OAc})_2/\text{MnO}_2$  como un sistema eficaz para la síntesis de estos esqueletos a partir de 2-amino bifenilos.<sup>34</sup>

### c) Antecedentes sintéticos basados en la estrategia B

La gran accesibilidad de las diarilaminas ha permitido un gran desarrollo de la síntesis de carbazoles empleando esta estrategia. El primer ejemplo fue originalmente descrito por C. Graebe y F. Ullman en 1896,<sup>35</sup> en un proceso en el que un N-fenil-1,2-diaminobenceno se transformó en su correspondiente sal de diazonio, la cual se convirtió en un 1,2,3-triazol, que por calentamiento rindió el correspondiente carbazol con eliminación de nitrógeno, constituyendo este un método ampliamente utilizado para la síntesis de carbazoles sustituidos (esquema 5.2a). Otros métodos empleados para la obtención de carbazoles a partir de diarilaminas se basan en procesos donde el paladio cataliza el proceso de oxidación de los dos carbonos en la posición *orto* al grupo amino en los dos anillos aromáticos (intermedio **I**, esquema 5.2b).<sup>36</sup> Esta intermedio es también accesible a partir de anilinas y haloarenos en presencia de catalizadores de paladio. El mecanismo comprende la formación inicial del enlace carbono-nitrógeno, mediante una reacción de aminación de tipo Buchwald-Hartwig. A continuación, y en el mismo proceso, transcurre la ciclación intramolecular que conduce a las estructuras de carbazol (esquema 5.2c).<sup>37</sup>

<sup>32</sup> Tsang, W. C. P.; Zheng, N.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14560.

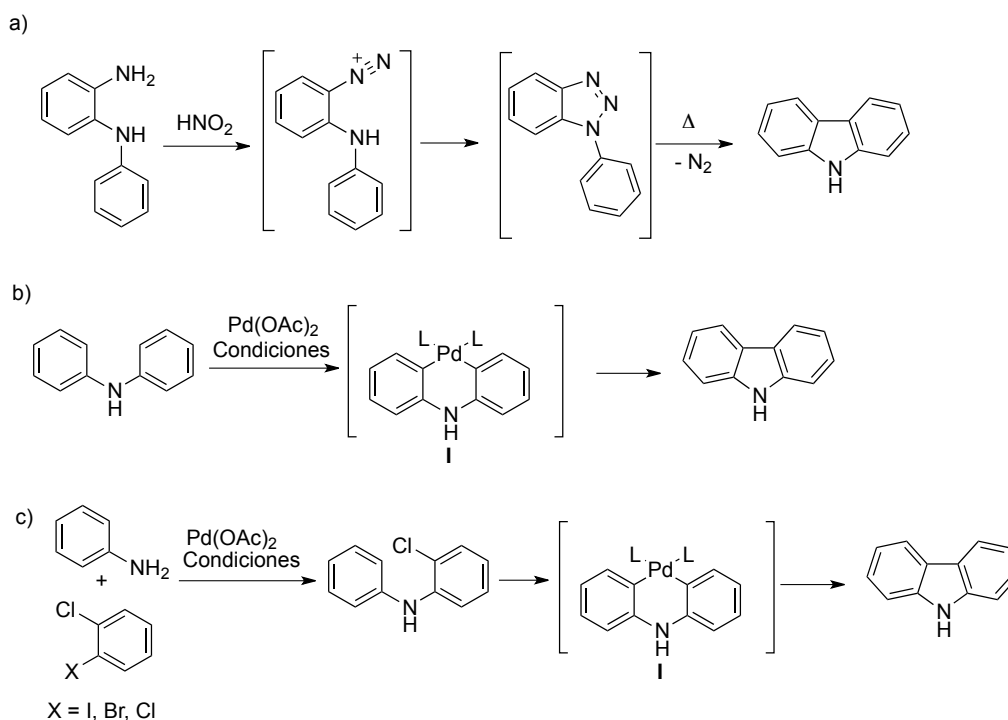
<sup>33</sup> Yamamoto, M.; Matsubara, S. *Chem. Lett.* **2007**, *36*, 172

<sup>34</sup> Takamatsu, K.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2892.

<sup>35</sup> Graebe, C.; Ullmann, F. *Ann.* **1896**, *16*, 291.

<sup>36</sup> Ejemplos representativos de la síntesis de carbazoles, en procesos catalizados con Pd a partir de diarilaminas: a) Åkermark, B.; Eberson, L.; Jonsson, E.; Pettersson, E.; *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1365; b) Furukawa, H.; Ito, C.; Yogo, M.; Wu, T.-S. *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, *34*, 2672; c) Campeau, L.-C.; Parisien, M.; Jean, A.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 581; d) Krah, M. P.; Jäger, A.; Krause, T.; Knölker, H.-J. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 3215; e) Bernal, P.; Benavides, A.; Bautista, R.; Tamariz, J. *Synthesis* **2007**, 1943; f) Wada, Y.; Nagasaki, H.; Tokuda, M.; Orito, K. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2008; g) Watanabe, T.; Ueda, S.; Inuki, S.; Oishi, S.; Fujii, N.; Ohno, H. *Chem. Commun.* **2007**, 4516; h) Forke, R.; Krah, M. P.; Krause, T.; Schlechtingen, G.; Knölker, H.-J.; *Synlett*, **2007**, 268; i) Li, B.-J.; Tian, S.-L.; Fang, Z.; Shi, Z.-J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1115; j) Liégault, B.; Lee, D.; Huestis, M. P.; Stuart, D. R.; Fagnou, K. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5022; k) Forke, R.; Jäger, A.; Knölker, H.-J. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 2481; l) Gruner, K. K.; Knölker, H.-J. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 3902; m) Börger, C.; Knölker, H.-J. *Synlett* **2008**, 1698. n) Sridharan, V.; Martín, M. A.; Menéndez, J. C. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 4614.

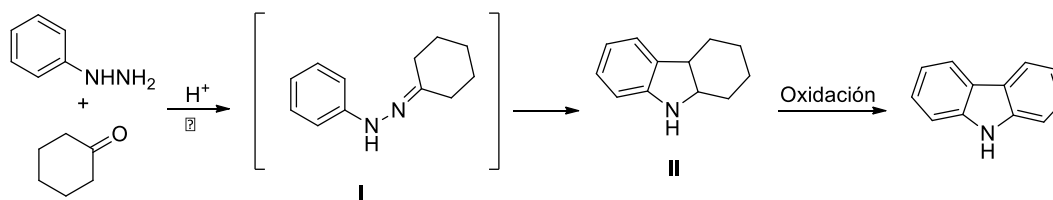
<sup>37</sup> a) Bedford, R. B.; Betham, M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9403; b) Ackermann, L.; Althammer, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1627



**Esquema 5.2:** Estrategias representativas para la síntesis de carbazoles a partir de diarilaminas.

#### d) Antecedentes sintéticos basados en la estrategia C

El método de Fischer para la síntesis de indoles fue adaptado por Borsche y Dreschel para la obtención de tetrahydrocarbazoles. Dicha estrategia se basa en el empleo de arilhidrazinas y cetonas cíclicas de seis miembros para obtener los hidroderivados de carbazol **II**, los cuales pueden ser fácilmente oxidados a las correspondientes estructuras de carbazol (esquema 5.3).<sup>38</sup> El mecanismo de formación del tetrahydrocarbazol implica un equilibrio de tautomería de la hidrazona de la ciclohexanona de partida y la formación de un nuevo enlace C-C a través de un reordenamiento [3,3] sigmatrópico, seguido de eliminación de amoníaco.<sup>39</sup>



**Esquema 5.3:** Síntesis de Borsche-Dreschel de carbazoles a partir de arilhidrazonas.

<sup>38</sup> Robinson, B. *Chem. Rev.* **1969**, 69, 227

<sup>39</sup> Un ejemplo de síntesis de carbazoles mediante la metodología de Fisher-Borsche: Block, M. H.; Boyer, S.; Brailsford, W.; Brittain, D. R.; Carroll, D.; Clarke, D. S. C.; Donald, S. C.; Foote, K. M.; Godfrey, L.; Anthony, S. L.; Marsham, P. R.; Masters, D. J.; Mee, C. D.; Donovan, M. R.; Elizabeth, P. J.; Pickup, A. G.; Rayner, J. W.; Roberts, A.; Schofield, P.; Suleman, A.; Turnbull, A. V. *J. Med. Chem.*, **2002**, 45, 3509.

### 5.1.3. Antecedentes de reacciones de deshidrogenación con nitrobencono

La aromatización de compuestos dihidroaromáticos puede afrontarse mediante diversas metodologías, tales como el empleo de catalizadores metálicos que promuevan la reacción de deshidrogenación, el empleo de distintos agentes oxidantes como el DDQ o deshidrogenaciones en condiciones térmicas. Esta última estrategia suele ir ligada a la presencia de un aceptor de hidrógeno en el seno de la reacción, en lo que se denominan reacciones de deshidrogenación e hidrogenación acopladas, siendo el nitrobencono uno de los agentes aceptores de hidrógeno más empleados con este fin (esquema 5.4).<sup>40</sup>



**Esquema 5.4:** Esquema general de las reacciones de hidrogenación y deshidrogenación acopladas

Un ejemplo representativo de dichas condiciones es la clásica síntesis de Skraup de quinolinas a partir de anilinas y crotonaldehído, donde la dihidroquinolina obtenida es aromatizada en condiciones térmicas con nitrobencono (esquema 5.5a).<sup>41</sup> De forma análoga, se ha utilizado nitrobencono como especie aceptora de hidrógeno en la síntesis de estireno a partir de etilbencono, mediante el empleo de diferentes catalizadores como  $\text{ZrO}_2$ ,  $\text{TiO}_2$ ,  $\text{MnO}_2$  y  $\text{CeO}_2$  (esquema 5.5b).<sup>42</sup> Dada la analogía con nuestras estructuras, también creemos oportuno resaltar el trabajo desarrollado por Cossy y Belotti, quienes han sintetizado aminas aromáticas por oxidación de enaminas cíclicas, en un proceso catalizado por Pd-C, en presencia de nitrobencono como aceptor de hidrógeno (esquema 5.5c).<sup>43</sup> Sin embargo, son escasos los ejemplos en los que el proceso de deshidrogenación e hidrogenación acopladas es intramolecular por estar los grupos donador y aceptor de hidrógeno contenidos en la misma molécula. Uno de los pocos casos que hemos encontrado es el descrito por Wrobel y colaboradores, los cuales describen la síntesis de hidroxindoles a partir de nitroariletanos,<sup>44</sup> cuyo anión **I** se transforma en el correspondiente *orto*-nitrosobenceno **II**, el cual mediante ciclación intramolecular proporciona el derivado de 1-hidroxiindol **III** (esquema 5.5d). Otro ejemplo representativo es el descrito por Corrie y colaboradores, donde 1-(2-nitrofenil)etil éteres son transformados en condiciones fotoquímicas en la 2-nitroso-

<sup>40</sup> Revisión: Pramod, C. V.; Raghavendra, C.; Reddy, K. H. P.; Babu, G. V. R.; Rao K. S. R.; Raju, B. D. *J. Chem. Sci.* **2014**, *126*, 311.

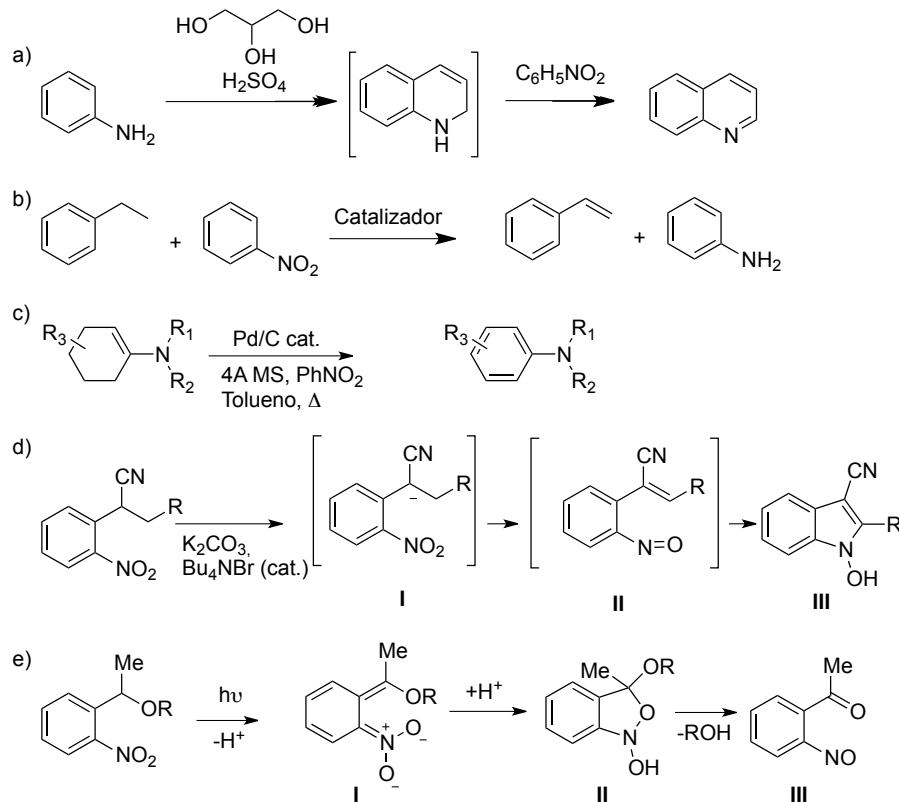
<sup>41</sup> Skraup, Z. H. *Berichte*, **1880**, *13*: 2086.

<sup>42</sup> a) David, R. B.; Choi, K. M.; Han, S. C.; Abhishek, B.; Park, S. E. *J. Mol. Catal.* **2007**, *269*, 58, b) David, R. B.; Choi, K. M.; Han, S. C.; Abhishek, B.; Park, S. E. *Catal. Commun.* **2007**, *8*, 43, c) David, R. B.; Choi, K. M.; Han, S. C.; Abhishek, B.; Park, S. E. *Catal. Today* **2006**, *115*, 242.

<sup>43</sup> Cossy, J.; Belotti, D. *Org. Lett.*, **2002**, *15*, 2557.

<sup>44</sup> a) Wrobel, Z.; Makosza M. *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 5501. b) Wrobel, Z. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 4913.

acetofenona **III**.<sup>45</sup> Un estudio mecanístico ha demostrado que esta reacción transcurre a través del intermedio cíclico **II** (esquema 5.5e).<sup>46</sup>



**Esquema 5.5:** Ejemplos de oxidaciones con nitrobenceno como aceptor de hidrógeno

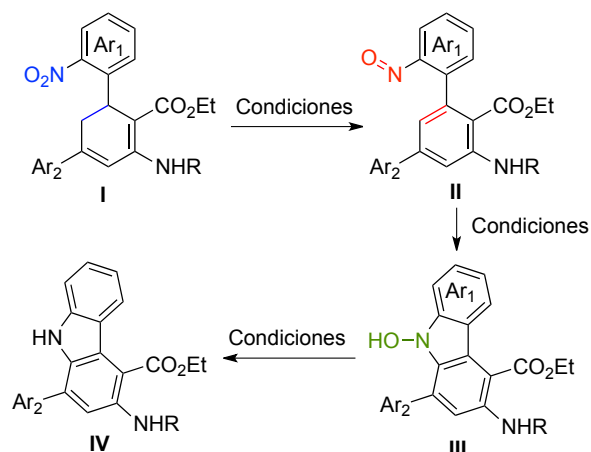
## 5.2. Objetivos

Dentro del objetivo global de desarrollar variedad estructural a partir de los esqueletos de diaril dihidroantranilato obtenidos mediante el proceso multicomponente descrito en el capítulo 3, decidimos estudiar la aplicación de estos compuestos a la síntesis de carbazoles e indolocarbazoles polisustituídos, mediante el empleo de chalconas con un grupo nitro en la posición *orto* del anillo aromático. Teniendo en cuenta los antecedentes sobre el empleo de nitrobenceno en los procesos de hidrogenación y dehidrogenación acoplados previamente descritos, nos planteamos que debería ser posible obtener derivados de carbazol a partir de dihidro-*m*-terfenilos portadores de un grupo nitro en posición *orto* del anillo aromático sobre la posición 2, sin necesidad de llevar a cabo una etapa independiente de aromatización. Así, nos propusimos investigar un proceso de hidrogenación-deshidrogenación acoplada a partir de los compuestos **I**, de tal forma que condujeran a los nitrosoderivados aromáticos **II**, con la intención de buscar posteriormente condiciones adecuadas para su ciclación a los hidroxycarbazoles

<sup>45</sup> Corrie, J. E. T.; Barth, A.; Munasinghe, V. R. N.; Trentham, D. R.; Hutter, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8546.

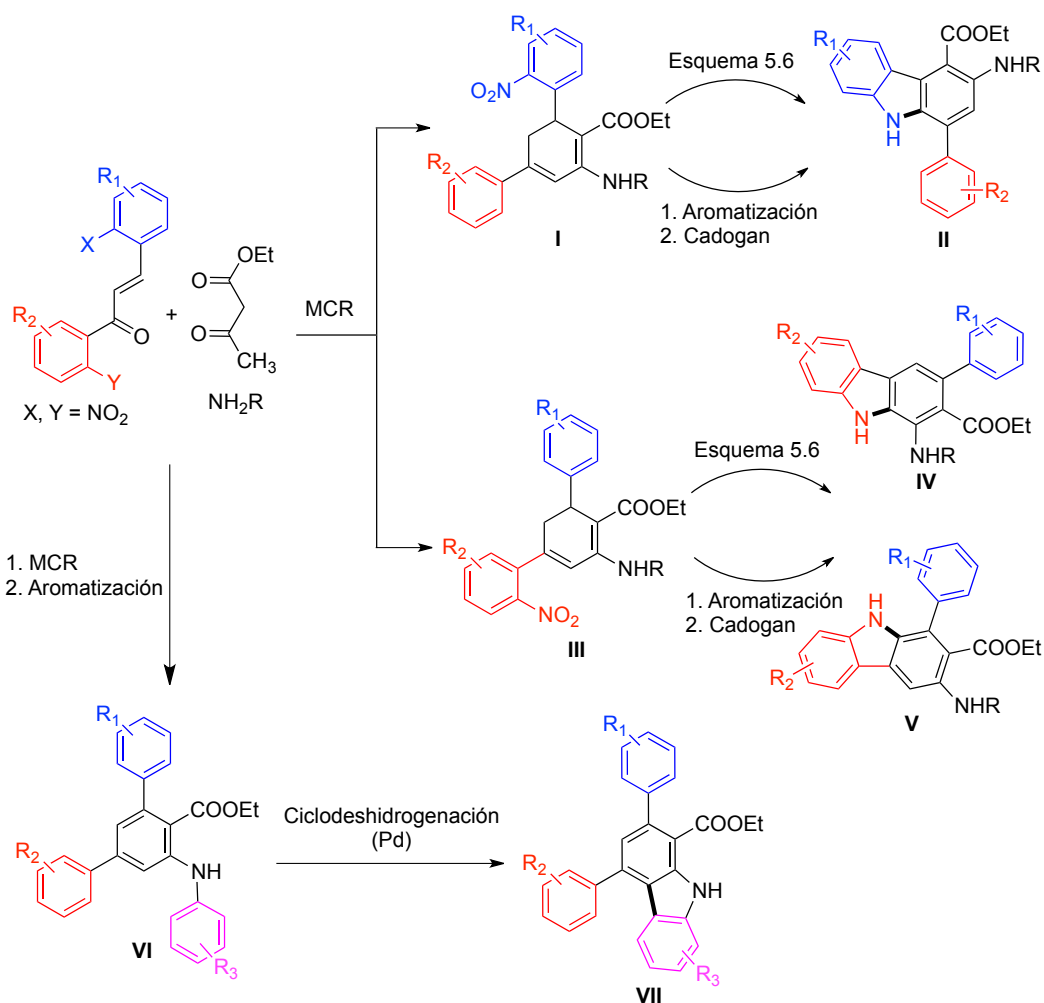
<sup>46</sup> Schwörer, M.; Wirz, J. *Helv. Chim. Acta.* **2001**, *84*, 1441.

**III**, los cuales deberían poder ser transformados en los correspondientes carbazoles **IV** mediante procesos de reducción (esquema 5.6).



**Esquema 5.6:** Propuesta para la obtención de carbazoles a partir de dihidro-m-terfenilos

Las posibilidades que nos brindan nuestras estructuras de partida son variadas, y permitirían, en primer lugar, obtener carbazoles **II**, con un fragmento de  $\beta$ -aminoéster, a partir del intermedio **I**, empleando el nuevo método planteado en el esquema 5.6, o bien una secuencia clásica de deshidrogenación-reacción de Cadogan. Si se llevan a cabo las

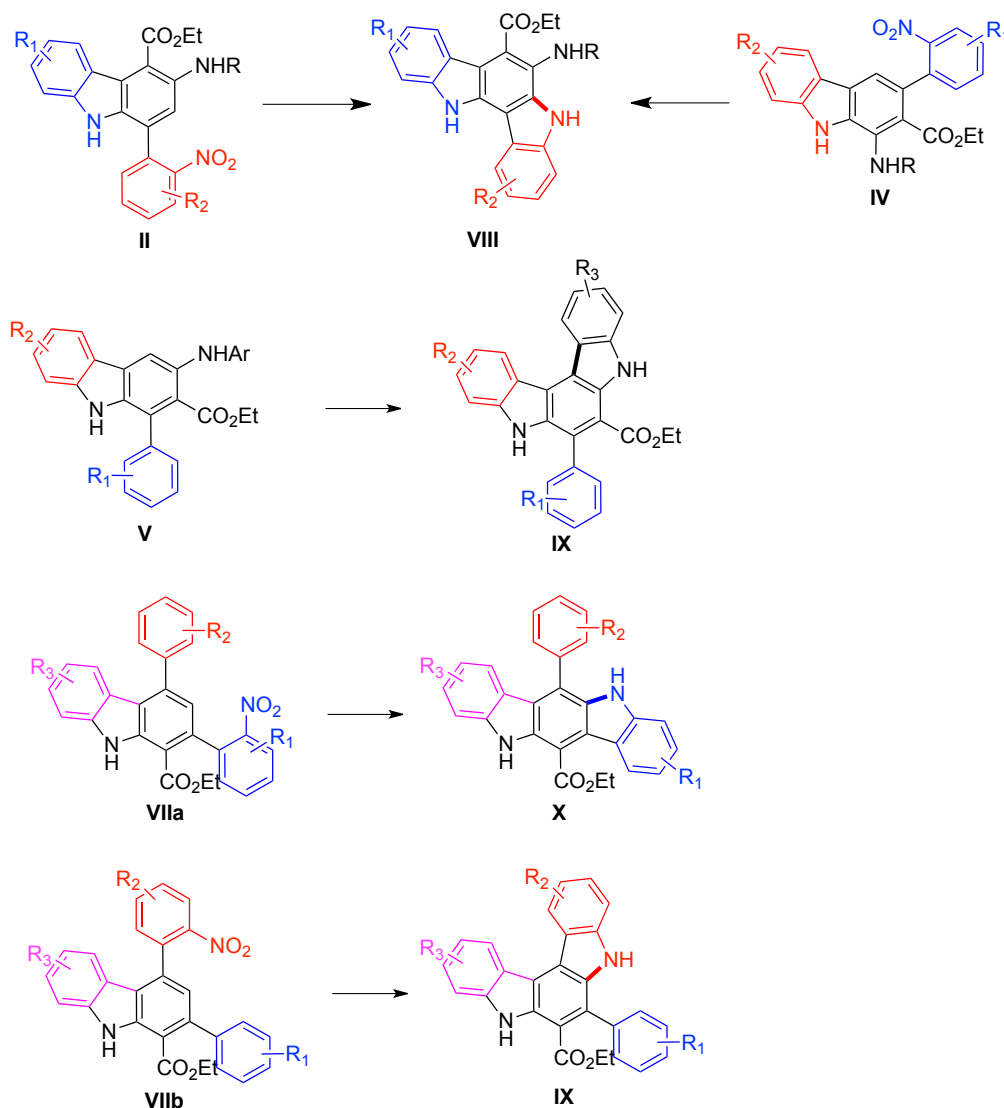


**Esquema 5.7:** Posibles estructuras de indolocarbazol accesibles empleando nuestra estrategia



mismas transformaciones a partir de **III**, conducirían a los carbazoles **IV** y/o **V**, en función de la regioselección del proceso. Por otro lado, los N-arilamino-*m*-terfenilos **VI** podrían ser transformados mediante reacciones dobles de activación C-H catalizadas con Pd, en un proceso asistido por microondas previamente desarrollado en nuestro laboratorio,<sup>47</sup> en los correspondiente carbazoles **VII**. (Esquema 5.7).

La diversidad estructural asociada a la ruta anterior puede extenderse a la obtención de compuestos con estructura de indolocarbazol. Así la presencia de un grupo nitro adicional en el anillo aromático anclado a la estructura de carbazol en los compuestos de tipo **II** y **IV** puede permitir el acceso a estructuras de indolo[3,2-*a*]carbazol **VIII**. Similarmente, los compuestos **V** pueden permitir obtener derivados de 5,12-dihidroindolo[2,3-*c*]carbazol **IX**, que también serían accesibles desde **VII**. Finalmente, podrían obtenerse 5,12-dihidroindolo[3,2-*b*]carbazoles **X** por reacciones de ciclación de Cadogan a partir de **VII** (esquema 5.8).



**Esquema 5.8:** Posibles estructuras de indolocarbazol asequibles por nuestra estrategia

<sup>47</sup> Sridharan, V.; Martín, M. A.; Menéndez, J. C. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 4614

Ante este amplio abanico de posibilidades, decidimos centrar nuestros esfuerzos en el desarrollo de nuestro nuevo método de síntesis de carbazoles (esquema 5.6), aplicándolo a la obtención de los esqueletos de carbazol **II**, **IV** y **V**, así como la preparación de los indolocarbazoles **VIII**.

### 5.3. Resultados

#### 5.3.1 Síntesis de 1-aril-3-butilamino-9H-carbazol-4-carboxilato de metilo. Estudio de las condiciones de ciclación

Con el fin de estudiar la validez de nuestra hipótesis de trabajo, decidimos estudiar la reacción acoplada de hidrogenación y dehidrogenación en el compuesto modelo **57**. Para ello, en primer lugar ensayamos la reacción por calentamiento en microondas, seleccionando etanol como disolvente debido a las ventajas que ofrece para un calentamiento más eficaz por irradiación con microondas a causa de su polaridad.<sup>48</sup> Además, el etanol está considerado como uno de los disolventes más respetuosos con el medio ambiente, especialmente si lo comparamos con otros disolventes habituales en reacciones térmicas, tales como tolueno o xileno.<sup>49</sup>

En primer lugar, se ensayó se calentó una disolución del compuesto **57** en etanol a 100 °C, por irradiación con microondas durante 60 minutos y en ausencia de catalizador, recuperándose de forma exclusiva el compuesto de partida y sin que incrementos en la temperatura y en los tiempos de reacción condujeran a otros resultados (tabla 5.1, entrada 1). Seguidamente se seleccionaron tres ácidos de Lewis, FeCl<sub>3</sub>, InCl<sub>3</sub> y CAN, como posibles promotores del proceso, y se llevó a cabo la reacción en etanol a 100°C durante 60 minutos, en presencia de cantidades estequiométricas de dichos compuestos. Cuando se empleó FeCl<sub>3</sub> no se observó reacción (entrada 2). En cambio, en presencia de InCl<sub>3</sub> se obtuvieron pequeñas cantidades del producto de aromatización **138** (4%), con el grupo nitro intacto, junto con un 10% del derivado de carbazol **212**. Análogamente, el empleo de CAN condujo a un 12 % y 215 y un 5% de **138** (entradas 3 y 4, respectivamente). Es de destacar que tuviera lugar la reacción de ciclación junto con el proceso de hidrogenación-deshidrogenación y también que se obtuviera un derivado de carbazol en lugar del hidroxicarbazol esperado (compuesto **II**, esquema 5.6), lo cual indica que en las condiciones de reacción se produce una etapa de reducción.

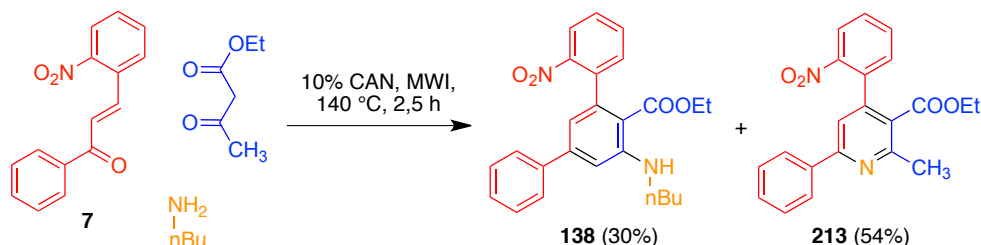
Dado que el CAN es el catalizador empleado en la reacción multicomponente a través de la cual obtenemos nuestros compuestos de partida y pensando en la posibilidad de desarrollar el proceso completo en un solo paso de reacción, decidimos seleccionarlo como catalizador. Empleando 0,3 equivalentes como carga inicial de catalizador, investigamos las condiciones de temperatura que nos permitieran obtener buenos rendimientos en el proceso de hidrogenación/deshidrogenación acopladas. Cuando la reacción se realizó a 120 °C en las condiciones previamente mencionadas, condujo a una mezcla del carbazol **212** y el producto de aromatización **138** con un ligero incremento en los rendimientos anteriormente encontrados (15 y 4% respectivamente,

<sup>48</sup> a) Perreux, L.; Loupy, A. *Tetrahedron*, **2001**, 57, 9199. b) Baghurst, D. R.; Mingos, D. M. P. *J. Chem. Soc., Chem. Com.*, **1992**, 674.

<sup>49</sup> Capello, C.; Fischer, U.; Hungerbühler, K.; *Green Chem.*, **2007**, 9, 927.



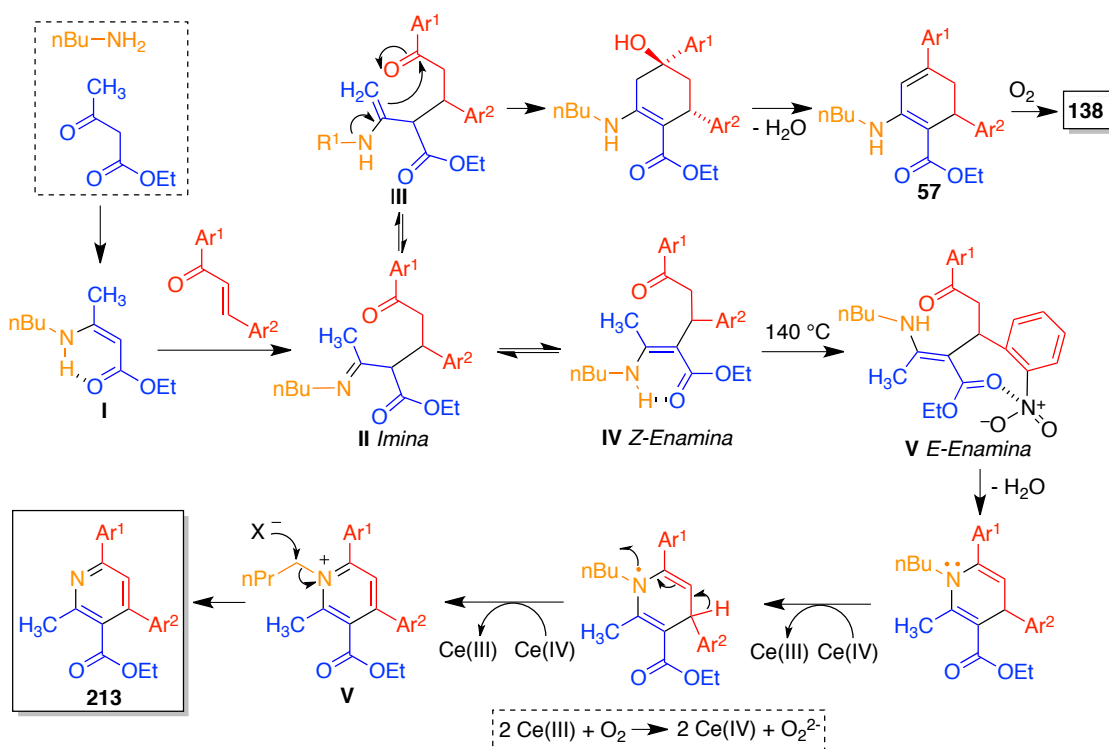
reacción multicomponente que conduce a **57**, que previamente habíamos llevado a cabo a 100 °C y empleando un 5% de CAN. Inesperadamente, en las nuevas condiciones el producto mayoritario fue el derivado de piridina **213**, junto con una pequeña cantidad del compuesto **138**, procedente de la aromatización de **57** (esquema 5.10).



**Esquema 5.10:** Resultado de la reacción multicomponente que parte de la nitrochalcona **7** a 140 °C

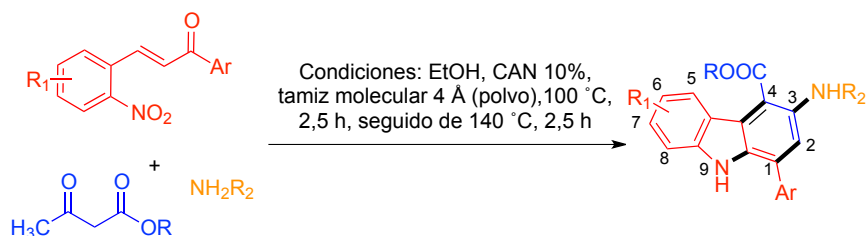
En el esquema 5.11 se propone una explicación para obtención de **213**. Las dos reacciones competitivas tienen como intermedio común la imina **II**, procedente de la adición de Michael de la  $\beta$ -enaminona **I** a la chalcona. Su tautomería a **III** seguida de una ciclocondensación con pérdida de agua conduce a **57**, que se deshidrogena a **138**. Por otra parte, **II** puede encontrarse también en equilibrio con una segunda enamina **IV**, que normalmente no evoluciona pero en las nuevas condiciones de temperatura puede isomerizarse a su forma *E* (especie **V**), que estaría, además estabilizada por una interacción dipolo-dipolo entre el grupo éster y el *o*-nitro. La ciclocondensación posterior de **V** debería proporcionar un derivado de dihidropiridina **VI**, cuya transformación en el producto final observado (**213**) puede explicarse por una oxidación al piridinio **VII**, promovida por el Ce(IV), seguida de la desalquilación de éste por reacción con alguno de los aniones nucleófilos existentes en el medio de reacción. Puesto que el Ce(IV) está presente en cantidad catalítica, hay que admitir que el Ce(III) es reciclado por el oxígeno del aire (esquema 5.11).

El resultado anterior nos impidió llevar a cabo el proceso completo a 140 °C, por lo cual decidimos combinar las condiciones previamente optimizadas para la reacción multicomponente inicial y la formación del carbazol. Por tanto, llevamos a cabo la irradiación con microondas a 100 °C durante 2,5 horas de una disolución en etanol de una mezcla equimolecular de acetoacetato de etilo, butilamina, la nitrochalcona **7** y CAN al 10 % en presencia de tamiz molecular de 4 Å en polvo, seguida de un incremento de la temperatura hasta 140 °C y 2,5 horas adicionales de reacción. Así, se obtuvo el compuesto **212** con un 85 % de rendimiento (tabla 5.2, entrada 1).




Esquema 5.11: Explicación mecanística de la formación de **213**

Con el fin de evaluar la viabilidad y alcance del proceso en un solo paso, se ensayaron las condiciones de reacción previamente mencionadas con la serie de nitrochalconas **7**, **18**, **22**, **31-35**, **39** y **43-45**. Cuando la reacción se realizó con acetoacetato de etilo y butilamina condujo a la obtención de los correspondientes carbazoles sustituidos **212** (mencionado previamente) y **214-224**, con buenos rendimientos, independientemente del carácter electrónico de los sustituyentes del anillo aromático (tabla 5.2, entradas 1 a 12). Por otro lado, la reacción demostró ser compatible con el empleo de ésteres más voluminosos, conduciendo a los compuestos **225** y **226** con rendimientos del 90 y el 88% respectivamente, cuando la reacción se realizó con acetoacetato de *tert*-butilo. Finalmente, la reacción se realizó en las mismas condiciones empleando anilina como ejemplo de amina aromática, lo cual condujo al compuesto **227** con un rendimiento del 55 % (entradas 13 a 15).



Esquema 5.12: Síntesis en un solo paso de carbazoles polisustituidos

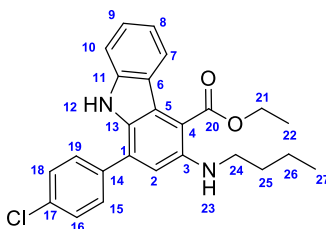
**Tabla 5.2:** Resultados de la síntesis de carbazoles<sup>[a]</sup>

Entrada	R	R <sub>1</sub> <sup>[b]</sup>	R <sub>2</sub>	Ar	Producto	Rendimiento <sup>[c]</sup>
1	Et	H	Bu	Ph	<b>212</b>	85%
2	Et	H	Bu	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>214</b>	82%
3	Et	6-Cl	Bu	Ph	<b>215</b>	78%
4	Et	H	Bu	2-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>216</b>	83%
5	Et	6-Br	Bu	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>217</b>	72%
6	Et	6-Br	Bu	5-Br-2-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	<b>218</b>	76%
7	Et	6-Br	Bu	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>219</b>	87%
8	Et	H	Bu		<b>220</b>	82%
9	Et	6,7-(MeO) <sub>2</sub>	Bu	Ph	<b>221</b>	81%
10	Et	6,7-(OCH <sub>2</sub> O)	Bu	2-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>222</b>	78%
11	Et	6,7-(MeO) <sub>2</sub>	Bu	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>223</b>	74%
12	Et	H	Bu	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>224</b>	71%
13	<sup>t</sup> Bu	H	Bu	Ph	<b>225</b>	90%
14	<sup>t</sup> Bu	H	Bu	2-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>226</b>	88%
15	Et	H	Ph	Ph	<b>227</b>	55 % <sup>[d]</sup>

[a] Condiciones: Una mezcla de la correspondiente chalcona (1 eq.), el β-cetoéster empleado (1 eq.), la amina primaria (1. eq.), CAN (10%) y tamiz molecular de 4 Å en polvo, en etanol como disolvente, se irradió con microondas focalizadas a 100 °C, durante 2,5 horas, tras lo cual se incrementó la temperatura hasta 140 °C durante 2,5 horas más. [b] Posición referida a la numeración del carbazol. [c] Rendimiento de producto aislado. [d] La mezcla se calentó por irradiación en microondas a 100 °C, durante 4 horas, entonces se incrementó la temperatura hasta 140 °C durante 2,5 horas más.

### 5.3.3. Determinación estructural de los carbazoles

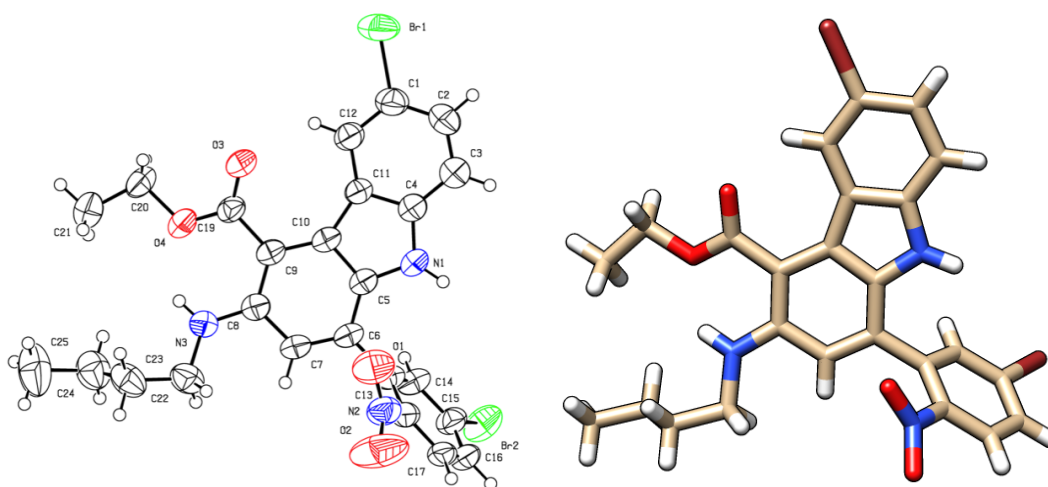
El estudio estructural inicial se realizó sobre el compuesto **224** con la ayuda de distintos experimentos de RMN. En la tabla 5.3 se muestran las correlaciones protón-carbono encontradas, así como las asignaciones (la numeración otorgada a cada átomo no se corresponde con las normas de la IUPAC y se ha empleado con el fin de facilitar la identificación de cada señal).

**Figura 5.4**

**Tabla 5.3:** Correlaciones protón-carbono en el compuesto **224**

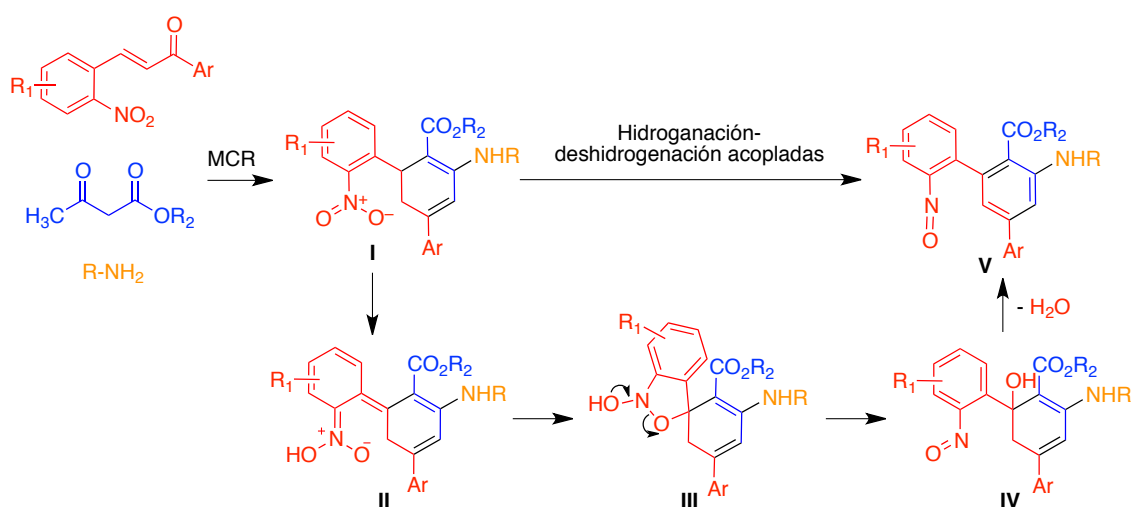
Desplazamiento de $^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC	Asignación
14.10	H-27		27
14.46	H-22		22
20.53	H-26		26
31.75	H-25		25
44.23	H-24		24
60.95	H-21		21
105.27	-	H-2	4
110.96	H-10		10
111.56	H-2		2
118.82	H-14		14
122.40		H-12	5
122.74		H-8 y H-9	6
124.69	H-7		7
126.09	H-9		9
129.54		H-12, H-15 y H-19	1
129.58	H 15 y H-19		15/19
129.87	H 16 y H-18		16/18
130.09		H-2, H-15 y H-19	13
134.32		H 16 y H-18	17
137.10		H-2, H-15 y H-19	14
140.64		H-7, H-9, H-10 y H-12	11
145.74		H-24	3
169.38	-	H-2 y H-21	20

Los datos de RMN no permitían diferenciar de forma inequívoca entre un derivado de carbazol y uno de N-hidroxycarbazol, pero el espectro de masas de alta resolución de **218** nos llevó a descartar la segunda posibilidad. Finalmente, el compuesto **218** pudo cristalizarse en éter etílico, y su estudio por difracción de rayos X permitió confirmar definitivamente su estructura (figura 5.5).

**Figura 5.5:** Estructura de rayos X del compuesto **218**

### 5.3.4. Propuesta mecanística

El mecanismo de la síntesis de los carbazoles a partir de las correspondientes nitrochalconas se inicia mediante la formación del intermedio **I** a través de la reacción multicomponente explicada en el capítulo 3. Aunque en general los detalles del mecanismo de la reacción acoplada de hidrogenación-dehidrogenación no están totalmente claros, en el esquema 5.13 proponemos una explicación para dicha transformación, que tiene como paso inicial la tautomería nitro-*aci* para originar **II**. La formación de dicho intermedio ha sido descrita tanto en condiciones ácidas como básicas,<sup>50</sup> así como en un proceso intramolecular mediante el empleo de ácido triflico en caliente.<sup>51</sup> Una adición de tipo oxa-Michael conduce al intermedio con estructura espiránica **III**, cuya apertura genera el intermedio **IV**.<sup>52</sup> Finalmente, la pérdida de una molécula de agua genera el nitroso derivado aromático **V**.



Esquema 5.13: Propuesta mecanística: Etapas iniciales

En una etapa posterior, el grupo nitroso de **V**, actuando como electrófilo frente al otro anillo aromático, proporciona el hidroxicarbazol **VI**.<sup>53</sup> Una reacción de deshidratación catalizada por Ce(IV) como ácido de Lewis conduce a la quinoimina **VII**, en un proceso que presenta antecedentes bibliográficos en una síntesis de N,N'-diarilformamidinas catalizada por CAN,<sup>54</sup> y también en una síntesis de azobencenos por reducción de nitrobenzenos en presencia de sales de indio trivalente.<sup>55</sup> Por último, proponemos que tiene lugar una reducción del intermedio **VII**, acoplada a la oxidación de etanol a acetaldehído, para dar lugar al producto final (esquema 5.14).

<sup>50</sup> Cristiano, M. L. S.; Gago, D. J. P.; Gonsalves, A. M. A. R.; Johnstone, Robert A. W.; McCarron, M.; Varejão J. M. T. B. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 565.

<sup>51</sup> Kenneth, K. L. *Coord. Chem. Rev.* **2000**, *210*, 47 y referencias 17-21 citadas.

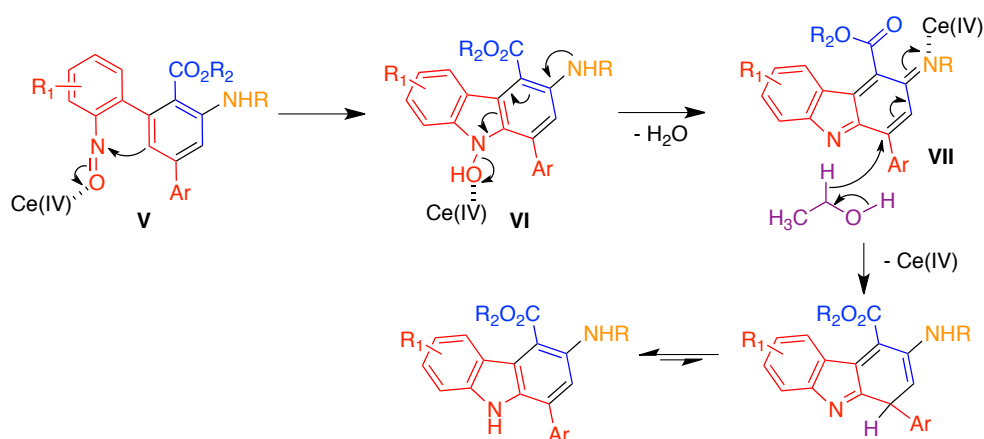
<sup>52</sup> a) Ilichev, Y. V.; Wirz, J. J. *Phys. Chem. A*, **2000**, *104*, 7856. b) Schwörer, M.; Wirz, J. *Helv. Chim. Acta*, **2001**, *84*, 1441. c) Davies, I. W.; Guner, V. A.; Houk, K. N. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 743

<sup>53</sup> Antecedente de este tipo de ciclación: Davies, I. W.; Guner, V. A.; Houk, K. N. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 743.

<sup>54</sup> Sadek, K.; Alnajjar, A.; Mekheimer, R. A.; Mohamed, N. K.; Mohamed, H. A. *Green and Sustainable Chemistry*, **2011**, *1*, 92.

<sup>55</sup> Sakai, N.; Fujii, K.; Nabeshima, S.; Ikeda R.; Konakahara, T. *Chem. Commun.*, **2010**, *46*, 3173.





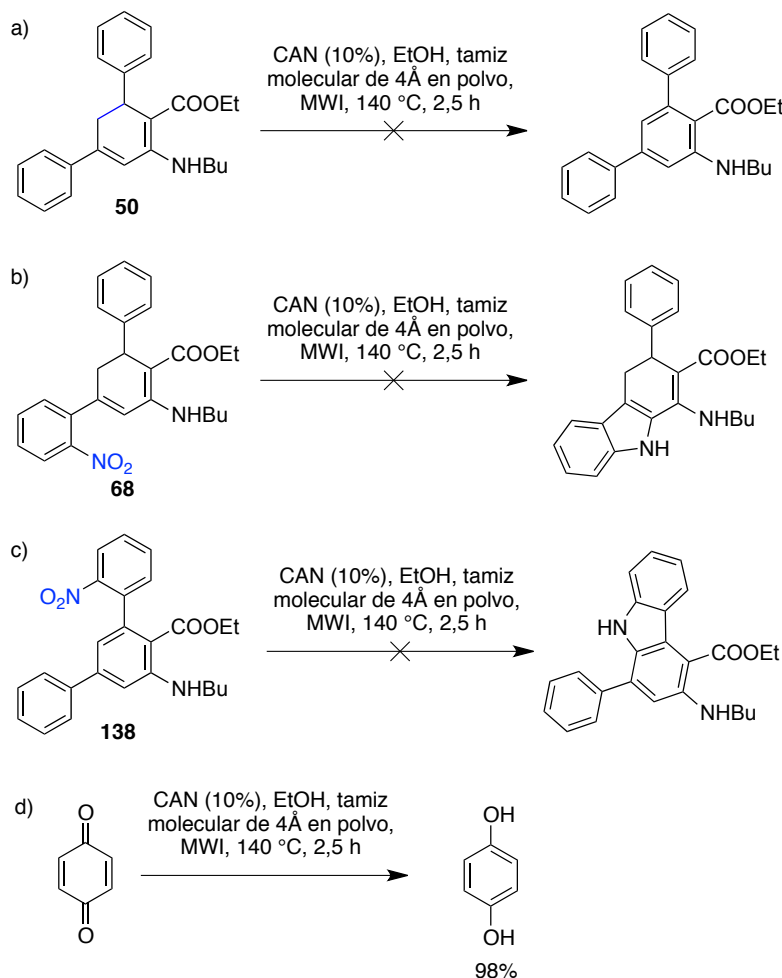
**Esquema 5.14:** Etapas finales del mecanismo propuesto para explicar la formación de los carbazoles

Esta propuesta de mecanismo se fundamenta en los experimentos que se resumen a continuación:

- Cuando el 4,6-difenil-dihidroantranilato de etilo **50**, el cual no contiene sustituyentes sobre los anillos aromáticos, fue sometido a las condiciones empleadas en el proceso de deshidrogenación-hidrogenación, se recuperó el compuesto de partida sin reaccionar. Esto indica que es necesaria la presencia del grupo nitro como agente aceptor de hidrógeno para que se produzca el proceso de aromatización del anillo de dihidrobenceno en las condiciones de reacción (esquema 5.15a).
- Por otro lado, cuando la reacción se ensayó con los compuestos **67** y **68**, que contienen el grupo nitro en la posición *orto* del anillo aromático de la posición 4, no se obtuvo el producto de ciclación (esquema 5.15b), como se comentará en el apartado 5.4.5. Se puede concluir que la reacción empieza por la abstracción del hidrógeno de la posición bencílica por parte del grupo nitro alojado en posición *orto* del anillo aromático en posición 2.
- Cuando el nitroderivado aromático **138** se trató en las condiciones habituales no se produjo la reacción de ciclación que conduce al esqueleto de carbazol, lo que nos permite concluir que, en nuestras condiciones de reacción, el grupo nitro no es susceptible de experimentar la reacción de ciclación (esquema 5.15c).
- Finalmente, con el fin de comprobar la capacidad del  $\text{Ce(IV)}$  para actuar como catalizador en la reacción de transferencia de hidrógeno desde el etanol, se preparó una disolución de benzoquinona en etanol, con CAN en cantidades catalíticas, y fue calentada por irradiación en microondas a  $140\text{ }^\circ\text{C}$ , durante 2 horas. Pasado este tiempo se comprobó que toda la benzoquinona había sido transformada en la correspondiente hidroquinona (esquema 5.15d). Estos resultados pueden explicar el último paso de reacción propuesto en nuestro mecanismo, que supone la reducción del fragmento de quinonimina del hidroxicarbazol **VII** del esquema 5.14. Es interesante destacar que, aunque existen antecedentes del empleo de etanol como

donador de hidruro en presencia de complejos de rodio,<sup>56</sup> nuestras condiciones son mucho más sencillas. Por otra parte, el proceso de oxidación de alcoholes primarios a sus correspondientes aldehídos puede ser catalizado por especies de cerio.<sup>57</sup>

- (e) Cuando la reacción se realizó en presencia de dos equivalentes de 1,1-difeniletileno como inhibidor de radicales, condujo al producto deseado con un 78 % de rendimiento. Esto excluye un mecanismo radicalario iniciado con la cesión de un electrón por parte del Ce(V), que quizá podría regenerarse posteriormente por el oxígeno del aire.



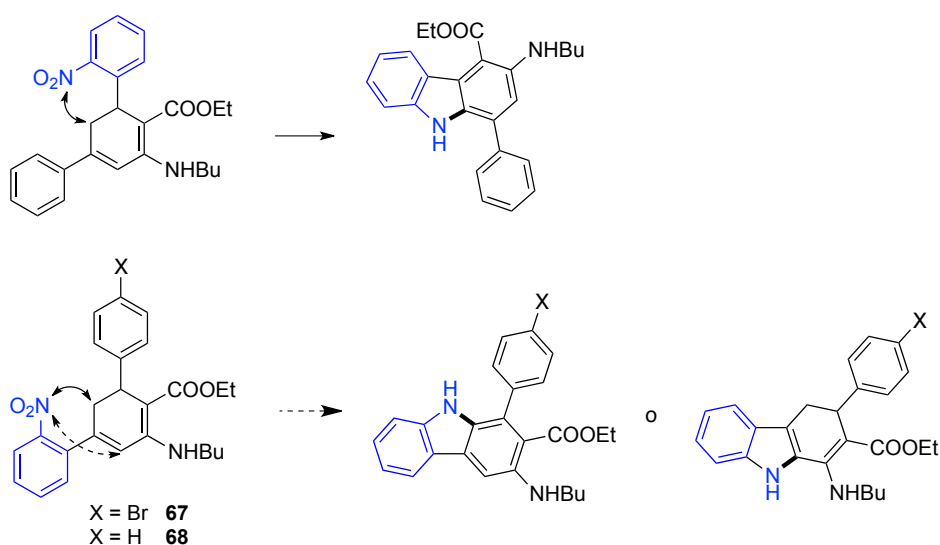
**Esquema 5.15:** Evidencias experimentales a favor del mecanismo propuesto

<sup>56</sup> Zweifel, T.; Naubron, J. V.; Büttner, T.; Ott, T.; Grützmacher, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 3245.

<sup>57</sup> a) William, C.; Vining, J. S.; Alexis T. B. *J. Catal.* **2012**, 285, 160. b) Liu, J.; Sun, Q.; Fu, Y.; Zhao, H.; Auroux, A.; Shen, J. *Catal Lett.*, **2008**, 126, 155

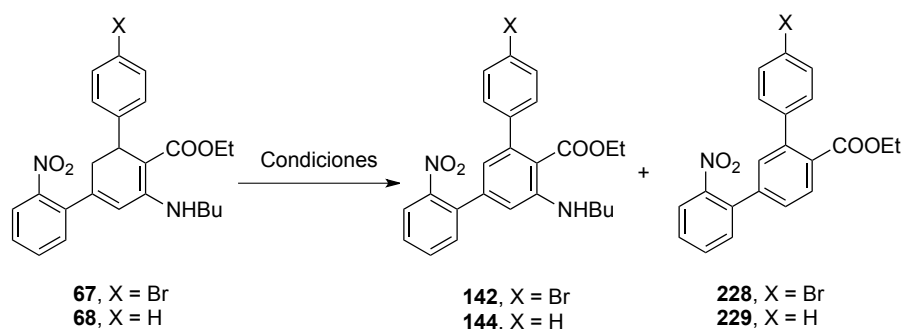
### 5.3.5. Reacciones de desaminación aromática y síntesis de carbazoles por aplicación de la reacción de Cadogan

Una vez desarrolladas las condiciones para la transformación en carbazoles de dihidroterfenilos que contienen el grupo nitro en la posición *orto* del anillo aromático de la posición 2, decidimos aplicarlas a sus análogos **67** y **68**, cuyo grupo *o*-nitro está en el otro anillo de benceno, para estudiar la posibilidad de obtener carbazoles regioisómeros de los descritos en el apartado anterior y, en su caso, la regioselectividad de la nueva reacción (esquema 5.16).



**Esquema 5.16:** Posibilidad de obtención de derivados de carbazol regioisómeros

Sin embargo, como se ha mencionado en el apartado anterior, cuando los compuestos **67** y **68** se sometieron a las condiciones de reacción previamente desarrolladas para **57**, no se obtuvieron derivados de carbazol sino mezclas de productos de aromatización de los materiales de partida (**142** y **144**, respectivamente), junto con los compuestos de aromatización/desaminación **228** y **229**. El empleo de diversas modificaciones en las condiciones de temperatura y tiempos de reacción condujo a la obtención de los mismos productos en diferentes proporciones (tabla 5.4), sin que en ningún caso se aislaran los carbazoles esperados. Cabe destacar que el empleo de  $\text{InCl}_3$  como catalizador no rindió el producto de aromatización (entrada 5). Por otro lado, cuando la reacción se realizó a reflujo por calentamiento en baño de aceite durante tiempos largos, condujo de forma exclusiva al material de partida sin reaccionar (entrada 8).



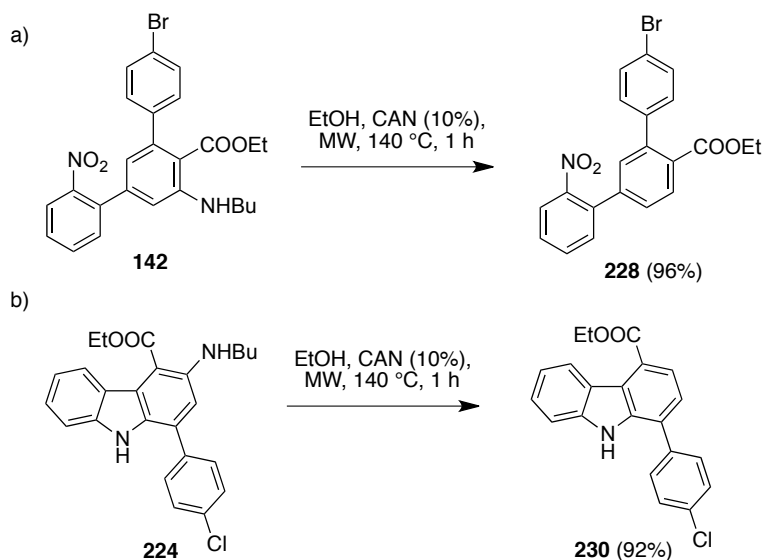
**Tabla 5.4:** Intentos de ciclación de **67** y **68**

Entrada	X	Tiempo (min)	Catalizador (%) <sup>[a]</sup>	T (°C)	Producto (%) <sup>[c]</sup>
1	H	60	CAN (5)	140 <sup>[a]</sup>	<b>144</b> (45)
2	H	120	CAN (5)	140 <sup>[a]</sup>	<b>144</b> (60)
3	H	120	CAN (15)	140 <sup>[a]</sup>	<b>144</b> (30) + <b>229</b> (62)
4	H	210	CAN (5)	120 <sup>[a]</sup>	<b>144</b> (40) + <b>229</b> (48)
5	H	120	InCl <sub>3</sub> (5)	120 <sup>[a]</sup>	--- <sup>[d]</sup>
6	Br	60	CAN (5)	140 <sup>[a]</sup>	<b>142</b> (43) + <b>228</b> (45)
7	Br	30	CAN (5)	120 <sup>[a]</sup>	<b>142</b> (68)
8	H	960	CAN (0,05)	reflujo <sup>[b]</sup>	--- <sup>[d]</sup>

<sup>[a]</sup> Se calentó por irradiación en microondas. <sup>[b]</sup> Se calentó a reflujo en baño de aceite. <sup>[c]</sup>

Rendimiento medido por <sup>1</sup>H-RMN en el crudo de reacción. <sup>[d]</sup> Se recuperó el material de partida.

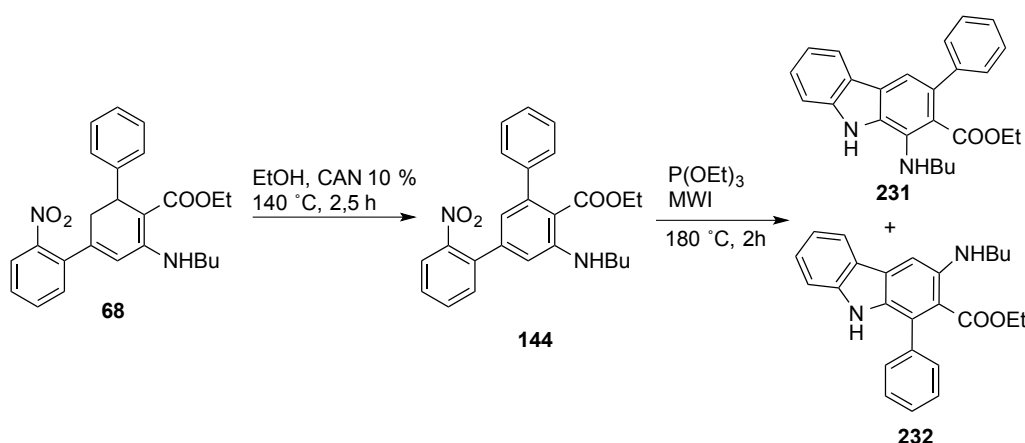
Para obtener mayor información sobre el mecanismo del proceso de aromatización/desaminación, nos pareció relevante estudiarla sobre un sustrato aromático, para lo cual seleccionamos el compuesto **142**. Cuando una disolución de este compuesto y CAN en etanol se calentó por irradiación con microondas a 140 °C, durante una hora, condujo al compuesto **228**, en el cual se ha producido la pérdida del grupo amino del anillo aromático (esquema 5.14a). Análogamente, cuando **224** fue sometido a las mismas condiciones de reacción condujo al compuesto **230**, con un 92% de rendimiento (esquema 5.17b).



**Esquema 5.17:** Desaminación de aminas aromáticas

Esta desaminación reductora es de interés porque no es frecuente encontrar ejemplos de reacciones en las que se rompan enlaces C-N, uno de los enlaces más estables existentes en las moléculas orgánicas. Son aún más escasos los ejemplos de sustitución del grupo amino por hidrógeno, pudiendo destacarse la desaminación reductora de *o*-acilanilinas en presencia de catalizadores de rutenio.<sup>58</sup> Los resultados obtenidos por nosotros pueden constituir una nueva metodología para realizar la reacción de desaminación en ese tipo de anilinas, la cual muestra ser compatible con la presencia del grupo nitro, bromo y éster en la molécula, pero el estudio detallado de esta reacción se llevará a cabo en el futuro.

Finalmente, los compuestos **231** y **232** se obtuvieron mediante el protocolo de ciclación reductora descrito por Cadogan. Así, cuando se añadieron 3 equivalentes de trietoxifosfina a una disolución del compuesto **144** en tolueno y la mezcla de reacción se calentó a 180 °C mediante irradiación con microondas durante 2 horas, se obtuvieron los carbazoles **231** y **232** en relación 3/1 a favor del regioisómero de ciclación en la posición *orto* al grupo amino (**231**) frente al producto de ciclación en la posición *para* (**232**), con un rendimiento global del 63 % (esquema 5.18).

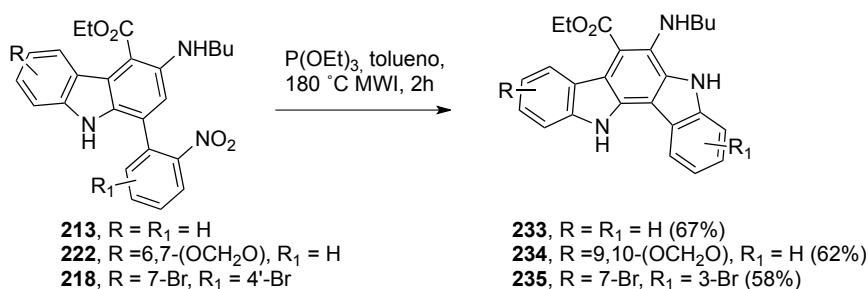


Esquema 5.18: Síntesis de los carbazoles **231** y **232**.

### 5.3.6. Síntesis de indolocarbazoles

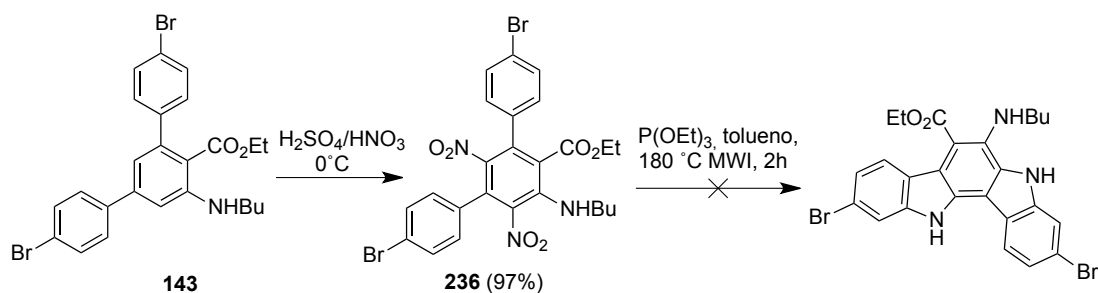
Como ya se indicó en los objetivos de este capítulo, los carbazoles portadores de anillos *orto*-nitrofenilo como sustituyentes pueden ser precursores de esqueletos de indolocarbazol. Con el fin de estudiar su aplicación a la síntesis de compuesto con estructura de indolo[3,2-*a*]carbazol, se preparó una disolución 0,1 M del compuesto **213** y 3 equivalentes de fosfito de trietilo en tolueno, se calentó a 180 °C por irradiación con microondas durante 2 horas y se obtuvo el compuesto **233** con un 67% de rendimiento. De forma análoga, se obtuvieron los compuestos **234** (62%) y **235** (58%) a partir de **222** y **218**, respectivamente (esquema 5.19).

<sup>58</sup> a) Koreeda, T.; Kochi, T.; Kakiuchi, F. *J. Organomet. Chem.*, **2013**, 741-742, 148. b) Koreeda, T.; Kochi, T.; Kakiuchi, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 7238.



Esquema 5.19: Síntesis de indolo[3,2-a]carbazoles

Por otro lado, con el fin de desarrollar otra ruta alternativa para la síntesis de indolcarbazoles, se obtuvo el compuesto **236** por nitración de **143** en una mezcla de HNO<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a 0°C, con un rendimiento del 97%. La reacción de ciclación de **236** al correspondiente indolocarbazol se intentó en las condiciones clásicas de Cadogan, previamente empleadas, conduciendo a una mezcla compleja de reacción a partir de la cual no pudo aislarse ningún producto (esquema 5.20).

Esquema 5.20: Intento de síntesis de un sistema de indolocarbazol a partir de **236**

## 5.4. Conclusiones

Uno de los retos más interesantes en la síntesis de carbazoles es conseguir funcionalizarlos de forma selectiva en las ocho posiciones del anillo aromático. En este capítulo describimos una nueva ruta sintética de esqueletos de carbazol, en la cual hemos ocupado cinco de las ocho posibles posiciones aromáticas, tanto con grupos aceptores, como donadores de electrones. Por otro lado, la metodología desarrollada permite una alta funcionalización del esqueleto de carbazol. Este nuevo proceso para la síntesis de carbazoles constituye una secuencia multicomponente en un solo paso que se inicia con una reacción acoplada de dehidrogenación-hidrogenación a partir de dihidroantranilatos, catalizada por CAN. A partir de compuestos de partida muy accesibles, como son las nitrochalconas, se generan dos enlaces carbono-carbono, dos enlaces carbono-nitrógeno, se crean dos nuevos ciclos y se aromatiza el esqueleto heterocíclico obtenido. El proceso desarrollado exige el empleo de pequeñas cantidades de disolvente, siendo este etanol, y el calentamiento para obtener la temperatura de reacción se realiza por irradiación con microondas, lo que nos ha permitido desarrollar un proceso altamente respetuoso con el medio ambiente y con un alto grado de

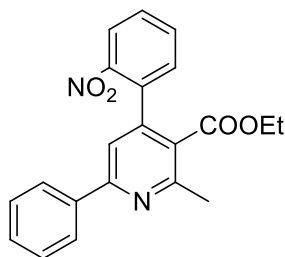
economía atómica (EA = 85%),<sup>59</sup> donde el único subproducto generado es agua. Por otro lado, la alta funcionalización que muestran las moléculas obtenidas, nos brinda una magnífica oportunidad para la obtención de nuevas moléculas con alta diversidad estructural, mediante la síntesis de heterociclos fusionados a esqueletos de carbazol; como ejemplo hemos obtenido derivados de indolo[3,2-*a*]carbazol en dos pasos de reacción y con buenos rendimientos. Finalmente, se ha encontrado una nueva metodología, para la desaminación de aminas aromáticas mediante el empleo de CAN como catalizador.

---

<sup>59</sup> a) Trost, B. M. *Science*, **1991**, 254, 1471. b) Trost, B. M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1995**, 34, 259.

## 5.5. Parte experimental

### 5.5.1. Synthesis of ethyl 2-methyl-4-(2-nitrophenyl)-6-phenylpyridine-3-carboxylate (**213**).



A microwave tube containing a mixture of butylamine (0.20 mL, 2.0 mmol), ethyl acetoacate (0.25 mL, 2.0 mmol), (*E*)-3-(2-nitrophenyl)-1-phenyl-2-propen-1-one (507 mg, 2.0 mmol), CAN (0.1 eq) and powdered 4 Å molecular sieves (50 mg/mmol) in dry EtOH (2 mL) was sealed and placed in a CEM Discover microwave oven. The tube was subjected to microwave irradiation, programmed at 140 °C and 200 W. After a period of 2-3 min, the temperature remained constant at 140 °C, for 2.5 hours. The tube was cooled to room temperature and the solvent was removed in vacuum to dryness and purified by column chromatography on silica gel eluting with petroleum ether/EtOAc (95/5, v/v) to give compounds **213** (391 mg, 54%), as a brown oil, and **138** (30%).

**Elemental analysis** (%) calcd for C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (M= 362.38): C, 69.60; H, 5.01; N, 7.73; found: C, 69.65; H, 5.11; N, 7.69;.

**IR** (neat)  $\nu$ : 3379, 1674, 1524, 1236 cm<sup>-1</sup>.

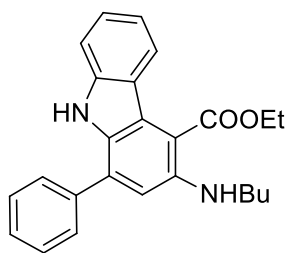
**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.20 (dd, *J* = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 8.09 – 8.01 (m, 2H), 7.76 – 7.58 (m, 2H), 7.55 – 7.44 (m, 4H), 7.37 (dd, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 4.07 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.81 (s, 3H), 1.00 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  168.1, 161.1, 147.6, 145.9, 141.0, 133.1, 132.4, 129.9, 129.4, 129.1, 128.9, 127.8, 121.7, 120.2, 111.4, 59.5, 24.9, 14.9.

### 5.5.2. General procedure for the preparation of carbazoles

A microwave tube containing a mixture of butylamine (1 eq), ethyl or *tert*-butyl acetoacate (1 eq), the suitable *trans-orto*-nitrochalcone (1 eq), CAN (0.1 eq) and powdered 4 Å molecular sieves (50 mg/mmol) in dry EtOH (2 mL) was sealed and placed in a CEM Discover microwave oven. The tube was subjected to microwave irradiation, programmed at 100 °C and 200 W. After a period of 2-3 min, the temperature remained constant at 100 °C, for 2.5 hours. Then the reaction mixture was irradiated for an additional period of 2.5 hours at 140 °C. The tube was cooled to room temperature and the solvent was removed in vacuum to dryness and purified by column chromatography on silica gel eluting with petroleum ether/EtOAc (95/5, v/v) to give compounds **212** and **214-227**.



**Ethyl 3-(butylamino)-1-phenyl-9H-carbazole-4-carboxylate (212).**

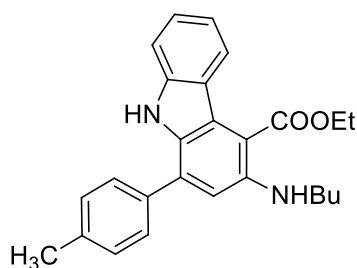
Prepared from (*E*)-3-(2-nitrophenyl)-1-phenyl-2-propen-1-one (507 mg, 2.0 mmol), ethyl acetoacetate (0.25 mL, 2.0 mmol) and butylamine (0.20 mL, 2.0 mmol). Yield: 657 mg, (85 %); brown oil.

**Elemental analysis (%)** calcd for C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M= 386.49): C, 77.69; H, 6.78; N, 7.25; found: C, 77.73; H, 6.82; N, 7.21.

**IR** (neat)  $\nu$ : 3379, 1674, 1524, 1236 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.25 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.68 (dd, *J* = 8.2, 1.4 Hz, 2H), 7.61 – 7.53 (m, 2H), 7.52 – 7.47 (m, 1H), 7.38 – 7.32 (m, 2H), 7.19 – 7.09 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 4.60 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.27 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.71 (q, *J* = 7.4, 7.0 Hz, 2H), 1.61 – 1.54 (m, 2H), 1.49 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.98 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  169.5, 140.6, 138.7, 130.9, 129.6, 129.4, 128.6, 128.4, 126.0, 124.7, 122.8, 122.2, 118.7, 111.9, 110.9, 60.9, 44.4, 31.8, 20.6, 14.5, 14.1.

**Ethyl 3-(butylamino)-1-(*p*-tolyl)-9H-carbazole-4-carboxylate (214).**

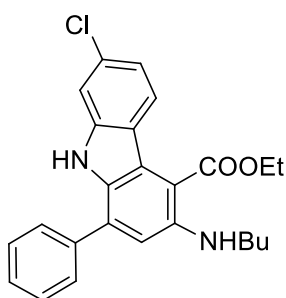
Prepared from (*E*)-3-(2-nitrophenyl)-1-(*p*-tolyl)-2-propen-1-one (535 mg, 2.0 mmol), ethyl acetoacetate (0.25 mL, 2.0 mmol) and butylamine (0.20 mL, 2.0 mmol). Yield: 657 mg, (82 %); yellow oil.

**Elemental analysis (%)** calcd for C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M= 400.51): C, 77.97; H, 7.05; N, 6.99; found: C, 77.92; H, 7.08; N, 7.02.

**IR** (neat)  $\nu$ : 3385, 2958, 1667, 1524, 1237 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.26 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.42 – 7.32 (m, 5H), 7.19 – 7.08 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.60 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.27 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.81 – 1.62 (m, 2H), 1.64 – 1.53 (m, 2H), 1.49 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.98 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  169.5, 140.6, 138.3, 135.7, 131.0, 130.2, 130.1, 128.4, 125.9, 124.7, 122.8, 122.1, 118.7, 110.9, 60.9, 31.7, 21.5, 20.5, 14.5, 14.1.

**Ethyl 3-(butylamino)-6-chloro-1-phenyl-9H-carbazole-4-carboxylate (215).**

Prepared from (*E*)-3-(5-chloro-2-nitrophenyl)-1-phenyl-2-propen-1-one (575 mg, 2.0 mmol), ethyl acetoacetate (0.25 mL, 2.0 mmol) and butylamine (0.20 mL, 2.0 mmol). Yield: 657 mg, (78 %); brown oil.

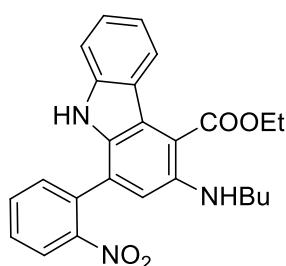
**Elemental analysis (%)** calcd for  $C_{25}H_{25}ClN_2O_2$  ( $M = 420.93$ ): C, 71.33; H, 5.99; N, 6.66; found: C, 71.32; H, 6.03; N, 6.62.

**IR** (neat)  $\nu$ : 3372, 2957, 1668, 1236  $cm^{-1}$ .

**$^1H$  NMR** (250 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.31 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.69 – 7.62 (m, 2H), 7.61 – 7.55 (m, 2H), 7.54 – 7.47 (m, 1H), 7.30 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 7.26 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.61 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.27 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 1.80 – 1.66 (m, 2H), 1.54 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.52 – 1.39 (m, 2H), 0.98 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H).

**$^{13}C$  NMR** (63 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  169.1, 138.7, 138.3, 131.4, 129.5, 128.6, 128.5, 126.0, 124.7, 124.0, 123.9, 121.3, 111.8, 61.2, 44.5, 31.6, 20.5, 14.4, 14.1.

**Ethyl 3-(butylamino)-1-(2-nitrophenyl)-9H-carbazole-4-carboxylate (216).**



Prepared from (*E*)-1,3-bis(2-nitrophenyl)-2-propen-1-one (597 mg, 2.0 mmol), ethyl acetoacetate (0.25 mL, 2.0 mmol) and butylamine (0.20 mL, 2.0 mmol). Yield: 716 mg, (83 %); red oil.

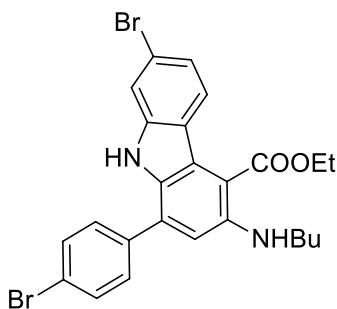
**Elemental analysis (%)** calcd for  $C_{25}H_{25}N_3O_4$  ( $M = 431.48$ ): C, 69.59; H, 5.84; N, 9.74; found: C, 69.63; H, 5.86; N, 9.77.

**IR** (neat)  $\nu$ : 3377, 2959, 1668, 1526 1236  $cm^{-1}$ .

**$^1H$  NMR** (250 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.25 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 8.03 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.78 – 7.67 (m, 2H), 7.65 – 7.54 (m, 2H), 7.36 (ddd,  $J = 7.8, 6.6, 1.1$  Hz, 1H), 7.32 – 7.27 (m, 1H), 7.15 (ddd,  $J = 8.2, 6.6, 1.6$  Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.60 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.17 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 1.75 – 1.61 (m, 2H), 1.50 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.48 – 1.36 (m, 2H), 0.97 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H).

**$^{13}C$  NMR** (63 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  169.3, 149.7, 140.8, 133.1, 132.6, 132.3, 130.5, 129.5, 126.3, 126.1, 124.8, 124.7, 122.8, 122.6, 119.0, 111.5, 111.1, 61.0, 44.3, 31.6, 20.5, 14.5, 14.1.

**Ethyl 6-bromo-1-(4-bromophenyl)-3-(butylamino)-9H-carbazole-4-carboxylate(217).**



Prepared from (*E*)-3-(5-bromo-2-nitrophenyl)-1-(4-bromophenyl)-2-propen-1-one (822 mg, 2.0 mmol), ethyl acetoacetate (0.25 mL, 2.0 mmol) and butylamine (0.20 mL, 2.0 mmol). Yield: 784 mg, (72 %); brown oil.

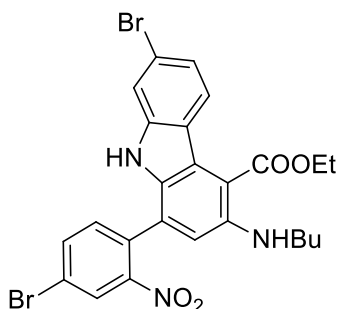
**Elemental analysis (%)** calcd for  $C_{25}H_{24}Br_2N_2O_2$  ( $M = 544.28$ ): C, 55.17; H, 4.44; N, 5.15; found: C, 55.23; H, 4.47; N, 5.21.

**IR** (neat)  $\nu$ : 3439, 3377, 2930, 1668, 1525, 1236  $cm^{-1}$ .

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.46 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.50 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.42 (dd, *J* = 8.6, 1.9 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.59 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.24 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.83 – 1.63 (m, 2H), 1.55 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.56 – 1.33 (m, 2H), 0.98 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 169.1, 146.5, 139.1, 137.2, 132.6, 130.3, 130.1, 130.1, 128.6, 127.7, 124.5, 122.7, 121.5, 112.3, 111.6, 104.4, 61.2, 44.1, 31.7, 20.5, 14.3, 14.1.

**Ethyl 6-bromo-1-(4-bromo-2-nitrophenyl)-3-(butylamino)-9H-carbazole-4-carboxylate (218).**



Prepared from (*E*)-1-(4-bromo-2-nitrophenyl)-3-(5-bromo-2-nitrophenyl)-2-propen-1-one (912 mg, 2.0 mmol), ethyl acetoacetate (0.25 mL, 2.0 mmol) and butylamine (0.20 mL, 2.0 mmol). Yield: 448 mg, (76 %); dark brown oil.

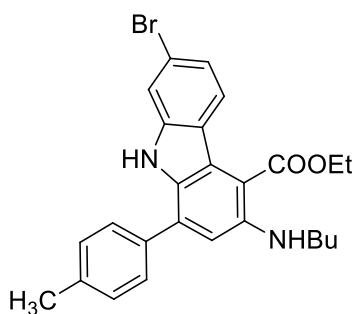
**Elemental analysis** (%) calcd for C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (M= 589.28): C, 50.96; H, 3.93; N, 7.13; found: C, 50.91; H, 3.89; N, 7.16.

**IR** (neat) ν: 3348, 2931, 1673, 1526, 1234 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.46 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.76 – 7.70 (m, 2H), 7.43 (dd, *J* = 8.6, 1.9 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.60 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.17 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.75 – 1.61 (m, 2H), 1.55 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.52 – 1.37 (m, 2H), 0.97 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.9, 148.2, 139.3, 135.2, 134.3, 132.8, 129.0, 127.8, 126.3, 124.4, 121.8, 112.4, 111.9, 61.3, 44.2, 31.6, 29.8, 20.5, 14.3, 14.1.

**Ethyl 6-bromo-3-(butylamino)-1-(*p*-tolyl)-9H-carbazole-4-carboxylate (219).**



Prepared from (*E*)-3-(5-bromo-2-nitrophenyl)-1-(*p*-tolyl)-2-propen-1-one (692 mg, 2.0 mmol), ethyl acetoacetate (0.25 mL, 2.0 mmol) and butylamine (0.20 mL, 2.0 mmol). Yield: 834 mg, (87 %); orange oil.

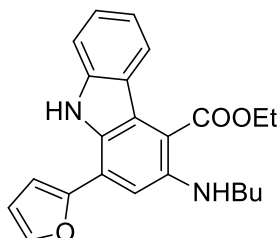
**Elemental analysis** (%) calcd for C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M= 479.41): C, 65.14; H, 5.68; N, 5.84; found: C, 65.26; H, 5.61; N, 5.87.

**IR** (neat) ν: 3383, 2927, 1668, 1525, 1463, 1236 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.48 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.42 (dd, *J* = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.21 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.59 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.26 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.79 – 1.64 (m, 2H), 1.55 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.53 – 1.39 (m, 2H), 0.98 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169.2, 146.7, 139.0, 138.5, 135.4, 131.5, 130.7, 130.2, 128.4, 127.7, 124.6, 121.1, 112.5, 112.2, 111.4, 61.1, 44.2, 31.8, 29.8, 21.5, 20.5, 14.4, 14.1.

**Ethyl 3-(butylamino)-1-(furan-2-yl)-9H-carbazole-4-carboxylate (220).**



Prepared from (*E*)-1-(furan-2-yl)-3-(2-nitrophenyl)-2-propen-1-one (486 mg, 2.0 mmol), ethyl acetoacetate (0.25 mL, 2.0 mmol) and butylamine (0.20 mL, 2.0 mmol). Yield: 617 mg, (82 %); red oil.

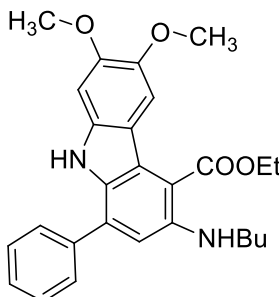
**Elemental analysis** (%) calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$  ( $M = 376.45$ ): C, 73.38; H, 6.43; N, 7.44; found: C, 73.41; H, 6.47; N, 7.46.

**IR** (neat)  $\nu$ : 3380, 2926, 1713, 1682, 1524  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.15 (s, 1H), 8.25 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.49 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.46 – 7.40 (m, 1H), 7.21 – 7.12 (m, 2H), 6.94 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1H), 6.65 (dd,  $J = 3.4, 1.8$  Hz, 1H), 4.61 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.31 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 1.80 – 1.72 (m, 2H), 1.57 – 1.53 (m, 2H), 1.51 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.03 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169.3, 142.7, 141.9, 140.8, 137.9, 127.7, 126.3, 124.6, 123.4, 122.1, 118.7, 118.7, 117.3, 114.8, 112.1, 111.0, 107.6, 61.0, 31.7, 29.9, 20.6, 14.5, 14.1.

**Ethyl 3-(butylamino)-6,7-dimethoxy-1-phenyl-9H-carbazole-4-carboxylate (221).**



Prepared from (*E*)-3-(4,5-dimethoxy-2-nitrophenyl)-1-phenyl-2-propen-1-one (627 mg, 2.0 mmol), ethyl acetoacetate (0.25 mL, 2.0 mmol) and butylamine (0.20 mL, 2.0 mmol). Yield: 723 mg, (81 %); brown oil.

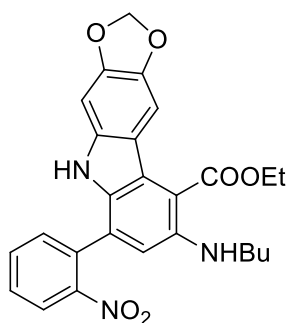
**Elemental analysis** (%) calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4$  ( $M = 446.54$ ): C, 72.62; H, 6.77; N, 6.27; found: C, 72.65; H, 6.74; N, 6.29.

**IR** (neat)  $\nu$ : 3364, 2853, 1673  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  RMN** (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.03 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.70 (dd,  $J = 8.2, 1.4$  Hz, 2H), 7.62 – 7.52 (m, 2H), 7.52 – 7.44 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.64 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.94 (s,  $J = 2.0$  Hz, 3H), 3.29 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 1.75 (dt,  $J = 14.4, 7.0$  Hz, 2H), 1.64 – 1.40 (m, 5H), 1.01 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169.4, 149.8, 145.9, 143.4, 138.8, 136.2, 130.8, 130.4, 129.3, 128.6, 128.5, 122.7, 115.1, 110.2, 107.2, 104.2, 93.6, 60.7, 56.6, 56.0, 44.4, 31.8, 20.5, 14.7, 14.1.

**Ethyl 8-(butylamino)-6-(2-nitrophenyl)-5*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*b*]carbazole-9-carboxylate (222).**



Prepared from (*E*)-3-(6-nitrobenzo[*d*][1,3]dioxol-5-yl)-1-(2-nitrophenyl)-2-propen-1-one (685 mg, 2.0 mmol), ethyl acetoacetate (0.25 mL, 2.0 mmol) and butylamine (0.20 mL, 2.0 mmol). Yield: 742 mg, (78 %); brown oil.

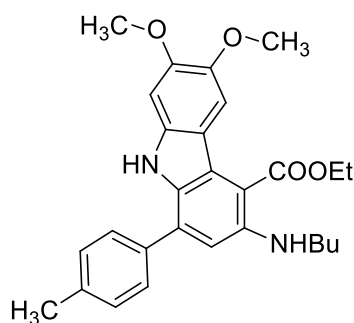
**Elemental analysis (%)** calcd for C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> (M= 475.49): C, 65.67; H, 5.30; N, 8.84; found: C, 65.64; H, 5.33; N, 8.85.

**IR** (neat)  $\nu$ : 3376, 2925, 1673 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H RMN** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.08 – 7.99 (m, 1H), 7.78 – 7.56 (m, 5H), 6.68 (d, *J* = 32.0 Hz, 2H), 6.00 (s, 2H), 4.60 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.23 – 3.14 (m, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.77 – 1.62 (m, 2H), 1.52 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.48 – 1.38 (m, 2H), 0.99 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  169.2, 149.7, 147.6, 145.6, 142.2, 136.9, 133.0, 132.6, 132.3, 130.5, 129.4, 126.0, 124.7, 122.9, 116.0, 109.8, 104.9, 103.5, 101.2, 91.7, 60.9, 44.2, 31.7, 20.5, 14.5, 14.1.

**Ethyl 3-(butylamino)-6,7-dimethoxy-1-(*p*-tolyl)-9*H*-carbazole-4-carboxylate (223).**



Prepared from (*E*)-3-(4,5-dimethoxy-2-nitrophenyl)-1-(*p*-tolyl)-2-propen-1-one (655 mg, 2.0 mmol), ethyl acetoacetate (0.25 mL, 2.0 mmol) and butylamine (0.20 mL, 2.0 mmol). Yield: 682 mg, (74 %); brown oil.

**Elemental analysis (%)** calcd for C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (M= 460.56): C, 73.02; H, 7.00; N, 6.08; found: C, 73.07; H, 7.04; N, 6.05.

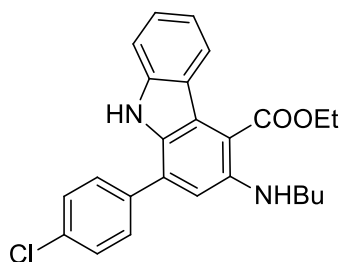
**IR** (neat)  $\nu$ : 3363, 2925, 1673 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H RMN** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.06 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.89 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.64 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.30 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.84 – 1.68 (m, 2H), 1.60 – 1.39 (m, 5H), 1.00 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  169.3, 149.9, 143.5, 138.3, 136.2, 130.9, 130.0, 128.4, 122.6, 115.1, 107.2, 93.6, 60.9, 56.7, 56.1, 45.2, 31.5, 21.4, 20.5, 14.7, 14.0.

**Ethyl 3-(butylamino)-1-(4-chlorophenyl)-9*H*-carbazole-4-carboxylate (224).**

Prepared from (*E*)-3-(2-nitrophenyl)-1-(4-chlorophenyl)-2-propen-1-one (575 mg, 2.0 mmol), ethyl acetoacetate (0.25 mL, 2.0 mmol) and butylamine (0.20 mL, 2.0 mmol). Yield: 598 mg, (71%); yellow solid.



**Mp:** 108-109 °C.

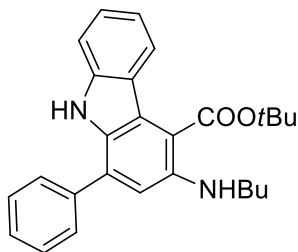
**Elemental analysis (%)** calcd for  $C_{25}H_{25}ClN_2O_2$  ( $M=420.93$ ): C, 71.33; H, 5.99; N, 6.66; found: C, 71.32; H, 5.97; N, 6.64.

**IR** (neat)  $\nu$ : 2955, 2918, 2850, 1677, 1600  $cm^{-1}$ .

**$^1H$  RMN** (250 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.31 – 8.24 (m, 1H), 8.05 (bs, 1H), 7.67 – 7.60 (m, 2H), 7.59 – 7.52 (m, 2H), 7.42 – 7.36 (m, 2H), 7.23 – 7.13 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.63 (q,  $J=7.2$  Hz, 2H), 3.28 (t,  $J=7.0$  Hz, 2H), 1.83 – 1.68 (m, 2H), 1.61 – 1.46 (m, 5H), 1.02 (t,  $J=7.3$  Hz, 3H).

**$^{13}C$  NMR** (63 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  169.4, 145.8, 140.7, 137.1, 134.3, 130.1, 129.9, 129.6, 129.5, 126.1, 124.7, 122.7, 122.4, 118.8, 111.6, 110.9, 105.3, 61.0, 44.2, 31.7, 20.5, 14.5, 14.1.

***tert*-Butyl 3-(butylamino)-1-phenyl-9*H*-carbazole-4-carboxylate (225).**



Prepared from (*E*)-3-(2-nitrophenyl)-1-phenyl-2-propen-1-one (507 mg, 2.0 mmol), *tert*-butyl acetoacetate (0.33 mL, 2.0 mmol) and butylamine (0.20 mL, 2.0 mmol). Yield: 746 mg, (90 %); brown oil.

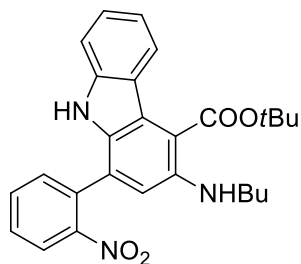
**Elemental analysis (%)** calcd for  $C_{27}H_{30}N_2O_2$  ( $M=414.54$ ): C, 78.23; H, 7.29; N, 6.76; found: C, 78.27; H, 7.34; N, 6.73.

**IR** (neat)  $\nu$ : 3382, 2852, 1674  $cm^{-1}$ .

**$^1H$  RMN** (250 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.42 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.72 (d,  $J=6.8$  Hz, 2H), 7.60 (t,  $J=7.3$  Hz, 2H), 7.52 (d,  $J=7.3$  Hz, 1H), 7.44 – 7.34 (m, 2H), 7.20 (ddd,  $J=8.2, 6.0, 2.2$  Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 3.31 (t,  $J=6.9$  Hz, 2H), 1.81 (s, 9H), 1.79 – 1.65 (m, 2H), 1.63 – 1.43 (m, 2H), 1.03 (t,  $J=7.3$  Hz, 3H).

**$^{13}C$  NMR** (63 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  168.6, 144.0, 140.6, 138.8, 130.7, 129.7, 129.4, 128.6, 128.2, 126.0, 124.7, 122.7, 122.0, 118.5, 112.3, 110.8, 108.5, 82.2, 44.8, 31.8, 28.7, 20.5, 14.1.

***tert*-Butyl 3-(butylamino)-1-(2-nitrophenyl)-9*H*-carbazole-4-carboxylate (226).**



Prepared from (*E*)-1,3-bis(2-nitrophenyl)-2-propen-1-one (597 mg, 2.0 mmol), *tert*-butyl acetoacetate (0.33 mL, 2.0 mmol) and butylamine (0.20 mL, 2.0 mmol). Yield: 809 mg, (88 %); brown oil.

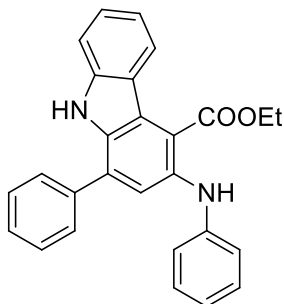
**Elemental analysis (%)** calcd for  $C_{27}H_{29}N_3O_4$  ( $M=459.54$ ): C, 70.57; H, 6.36; N, 9.14; found: C, 70.54; H, 6.32; N, 9.18.

**IR** (neat)  $\nu$ : 3374, 2854, 1707  $cm^{-1}$ .

**<sup>1</sup>H RMN** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.38 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.06 (dd, *J* = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 7.80 – 7.71 (m, 2H), 7.69 – 7.58 (m, 2H), 7.43 – 7.30 (m, 2H), 7.23 – 7.13 (m, 1H), 6.84 (bs, 1H), 3.20 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.78 (s, 9H), 1.76 – 1.65 (m, 3H), 1.59 – 1.41 (m, 3H), 0.99 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.4, 167.0, 149.8, 140.8, 133.3, 132.7, 132.4, 130.9, 129.4, 126.3, 124.8, 124.7, 122.7, 122.4, 118.9, 111.8, 110.9, 82.4, 44.7, 31.7, 28.7, 20.5, 14.1.

### Ethyl 1-phenyl-3-(phenylamino)-9H-carbazol-4-carboxylate (**227**)



Prepared from (*E*)-3-(2-nitrophenyl)-1-phenyl-2-propen-1-one (507 mg, 2.0 mmol), ethyl acetoacetate (0.25 mL, 2.0 mmol) and aniline (0.18 mL, 2.0 mmol). Yield: 447 mg, (55 %); brown oil.

**Elemental analysis** (%) calcd for C<sub>27</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M = 406.48): C, 79.78; H, 5.46; N, 6.89; found: C, 79.82; H, 5.48; N, 6.91.

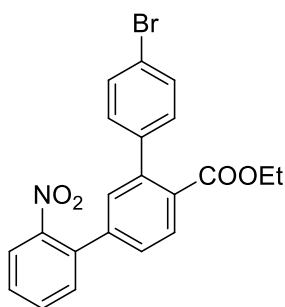
**IR** (neat) ν: 3385, 2925, 1711 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H RMN** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.28 (s, 1H), 8.17 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.67 – 7.61 (m, 2H), 7.59 – 7.50 (m, 4H), 7.44 – 7.37 (m, 4H), 7.23 (s, 1H), 7.17 – 7.11 (m, 3H), 6.91 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.60 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.48 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.2, 143.4, 139.8, 137.4, 136.9, 132.2, 128.9, 128.8, 128.6, 127.9, 127.8, 127.7, 125.7, 123.1, 121.7, 120.2, 118.7, 117.6, 117.4, 110.4, 60.9, 13.7.

### 5.5.3. General procedure for the deamination reactions

A tube containing a mixture of one of the previous obtained carbazole or the ethyl-6-butylamino-2-(4-bromophenyl)-4-(2-nitrophenyl)benzoate (1.0 mmol) and CAN (0.1 mmol) was dissolved in ethanol (2 ml) and was sealed and placed in a CEM Discover microwave oven. The tube was subjected to microwave irradiation, programmed at 150 °C and 200 W. After a period of 2-3 min, the temperature remained constant at 150 °C, for 60 minutes. After completion of the reaction, as indicated by TLC, the tube was cooled to room temperature and the solvent was removed in vacuum to dryness and purified by column chromatography on silica gel eluting with petroleum ether/EtOAc (95/5, v/v) to give compounds **228** and **230**.

**Ethyl-2-(4-bromophenyl)-4-(2-nitrophenyl)-2,3-dihydrobenzoate (228).**

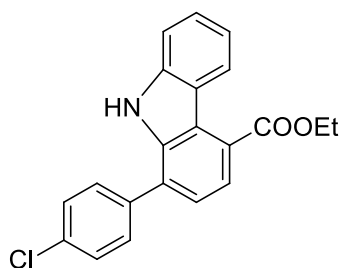
Prepared from ethyl-6-butylamino-2-(4-bromophenyl)-4-(2-nitrophenyl)-benzoate (348 mg, 0.7 mmol). Yield: 286 mg, (96 %); brown oil.

**Elemental analysis** (%) calcd for  $C_{21}H_{16}Br_2NO_4$  ( $M = 426.26$ ): C, 59.17; H, 3.78; N, 3.29; found C, 59.10; H, 3.84; N, 3.35.

IR  $\nu_{\max}$  (film): 2960, 2927, 1717, 1526  $cm^{-1}$ .

**$^1H$  NMR** (250 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.97 (dd,  $J = 8.0, 1.3$  Hz, 1H), 7.96 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.69 (td,  $J = 7.5, 1.4$  Hz, 1H), 7.60 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.55 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.49 (dd,  $J = 7.6, 1.5$  Hz, 1H), 7.41 (dd,  $J = 8.0, 1.9$  Hz, 1H), 7.31 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.24 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 4.18 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 1.12 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

**$^{13}C$  NMR** (63 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  168.0, 149.0, 141.9, 140.8, 140.0, 135.3, 132.8, 132.0, 131.3, 130.7, 130.3, 130.2, 129.1, 127.2, 124.6, 121.9, 61.4, 13.9.

**Ethyl-1-(4-chlorophenyl)-9H-carbazole-4-carboxylate (230).**

Prepared from ethyl 3-(butylamino)-1-(4-chlorophenyl)-9H-carbazole-4-carboxylate (421 mg, 1.0 mmol). Yield: 322 mg, (92%); brown oil.

**Elemental analysis** (%) calcd for  $C_{21}H_{16}ClNO_2$  ( $M = 349.81$ ): C, 72.10; H, 4.61; N, 4.00; found: 72.16; H, 4.63; N, 4.05.

IR  $\nu_{\max}$  (film): 2965, 2924, 2836, 1673, 1638  $cm^{-1}$ .

**$^1H$  NMR** (250 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.83 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 8.31 (bs,  $J = 9.3$  Hz, 1H), 7.87 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.57 – 7.43 (m, 4H), 7.42 – 7.36 (m, 2H), 7.33 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.26 – 7.19 (m, 1H), 7.19 (s,  $J = 1.3$  Hz, 1H), 4.49 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 1.44 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

**$^{13}C$  NMR** (63 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  167.92, 140.32, 137.98, 136.72, 134.42, 129.97, 129.76, 127.82, 127.15, 125.94, 125.18, 124.80, 123.17, 122.51, 122.31, 120.09, 110.60, 61.31, 14.58.

**5.5.4. General procedure of the microwave-assisted Cadogan reaction for the synthesis of carbazoles 231 and 232 and indolocarbazoles 233-235**

A microwave tube containing a solution of corresponding starting material (1 eq) and triethyl phosphite (3 eq) in dry toluene (0.1 N), was closed and placed in the cavity of a CEM Discover focused microwave oven. The reaction mixture was irradiated with microwave for 2 h, at 180 °C. The reaction mixture was allowed to cool to room temperature and was diluted with AcOEt (20 mL). The organic phase was washed with water (10 mL) and brine (10 mL), dried over anhydrous  $Na_2SO_4$ , filtered and evaporated

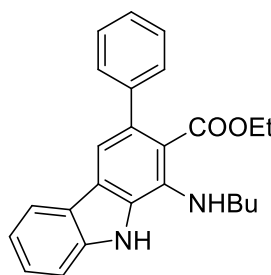


under reduced pressure to give a residue that was purified by column chromatography on silica gel eluting with petroleum ether/EtOAc.

### Cadogan reaction starting from compound 144

Starting from ethyl-6-amino-2-phenyl-4-(2-nitrophenyl)-benzoate **144** (419 mg, 1.0 mmol) according to the general procedure, a mixture of **231** and **232** was obtained. Flash column chromatography on silica gel eluting with 9:1 petroleum ether/EtOAc afforded compounds **231** (yield: 183 mg, 47 %, as a yellow oil) and **232** (62 mg, 16 %, as a yellow oil).

### Ethyl 1-(butylamino)-3-phenyl-9*H*-carbazole-2-carboxylate (**231**).



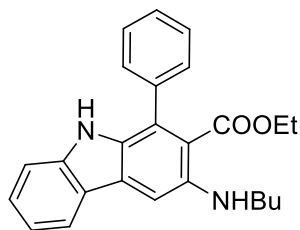
**Elemental analysis (%)** calcd for C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M= 386.49): C, 77.69; H, 6.78; N, 7.25; found: C, 77.65; H, 6.73; N, 7.27.

**IR** (neat)  $\nu$ : 3243, 2959, 1683 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H RMN** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.58 (s, 1H), 8.06 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 7.68 (d,  $J$  = 0.5 Hz, 1H), 7.57 – 7.47 (m, 3H), 7.44 (td,  $J$  = 4.2, 0.9 Hz, 7H), 7.40 – 7.32 (m, 2H), 7.31 – 7.22 (m, 2H), 3.98 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 3.51 – 3.41 (m, 2H), 1.74 – 1.58 (m, 2H), 1.54 – 1.37 (m, 2H), 0.96 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H), 0.80 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  170.4, 143.9, 140.6, 135.0, 134.7, 131.5, 128.6, 128.2, 126.9, 126.4, 126.1, 123.5, 121.0, 120.1, 118.2, 115.5, 111.4, 61.1, 48.3, 32.9, 20.3, 14.0, 13.4.

### Ethyl 3-(butylamino)-1-phenyl-9*H*-carbazole-2-carboxylate (**232**).



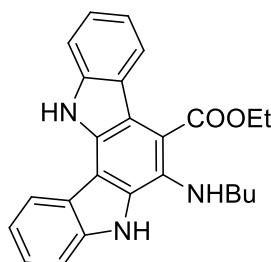
**Elemental analysis (%)** calcd for C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M= 386.49): C, 77.69; H, 6.78; N, 7.25; found: C, 77.64; H, 6.75; N, 7.27.

**IR** (neat)  $\nu$ : 3363, 2925, 1673 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H RMN** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.09 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.58 – 7.36 (m, 7H), 7.30 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 1H), 7.25 – 7.15 (m, 1H), 3.94 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 3.33 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 2H), 1.88 – 1.71 (m, 2H), 1.67 – 1.47 (m, 2H), 1.04 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3H), 0.74 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  170.3, 152.8, 151.8, 141.7, 139.6, 134.0, 129.1, 129.1, 127.7, 127.3, 127.2, 126.9, 123.3, 121.6, 119.4, 118.0, 111.1, 60.9, 46.6, 32.0, 20.9, 14.4, 13.6.

### Ethyl 6-(butylamino)-5,12-dihydroindolo[3,2-*a*]carbazole-7-carboxylate (**233**).



Prepared from ethyl 3-(butylamino)-1-(2-nitrophenyl)-9*H*-carbazole-4-carboxylate (432 mg, 1.0 mmol). Yield: 268 mg, (67 %); brown oil.

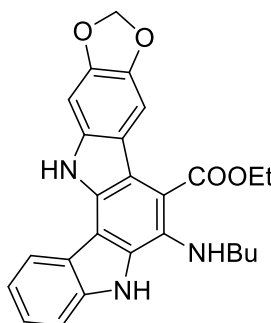
**Elemental analysis (%)** calcd for  $C_{25}H_{25}N_3O_2$  ( $M = 399.48$ ): C, 75.16; H, 6.31; N, 10.52; found: C, 75.21; H, 6.34; N, 10.53.

**IR** (neat)  $\nu$ : 3361, 2927, 1674, 1614, 1524, 1235  $cm^{-1}$ .

**$^1H$  NMR** (250 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.25 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.37 – 7.33 (m, 2H), 7.32 – 7.27 (m, 2H), 7.18 – 7.09 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.93 (dd, 2H), 6.88 (dd,  $J = 7.4, 1.2$  Hz, 1H), 4.61 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.25 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 1.81 – 1.62 (m, 2H), 1.50 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.47 – 1.42 (m, 2H), 0.97 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H).

**$^{13}C$  NMR** (63 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  169.4, 143.8, 140.8, 131.0, 129.7, 128.0, 126.2, 124.7, 123.5, 122.7, 122.1, 119.1, 118.8, 116.1, 111.1, 61.1, 31.6, 29.8, 20.5, 14.5, 14.1.

**Ethyl-6-(buthylamino)-5,13-dihydro-[1,3]dioxo[4,5-*h*]indolo[3,2-*a*]carbazole-7-carboxylate (234).**



Prepared from ethyl 8-(butylamino)-6-(2-nitrophenyl)-5*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*b*]carbazole-9-carboxylate (444 mg, 1.0 mmol). Yield: 275 mg, (62 %); brown oil

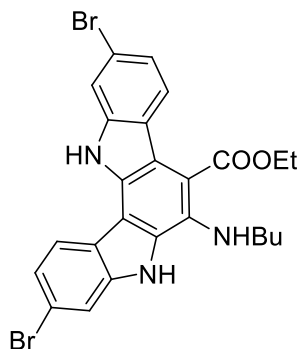
**Elemental analysis (%)** calcd for  $C_{26}H_{25}N_3O_4$  ( $M = 443.49$ ): C, 70.41; H, 5.68; N, 9.47; found: C, 70.45; H, 5.62; N, 9.44;

**IR** (neat)  $\nu$ : 3357, 2928, 1703  $cm^{-1}$

**$^1H$  NMR** (250 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.51 (d,  $J = 3.1$  Hz, 2H), 8.05 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.50 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.43 – 7.33 (m, 1H), 7.29 – 7.20 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.54 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.19 (q,  $J = 6.7, 6.1$  Hz, 2H), 1.49 – 1.36 (m, 5H), 1.27 – 1.23 (m, 2H), 1.02 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

**$^{13}C$  NMR** (63 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  170.6, 146.3, 143.1, 138.9, 137.8, 135.0, 132.3, 125.9, 125.4, 124.1, 122.5, 121.2, 120.1, 116.3, 111.4, 108.4, 101.4, 100.1, 92.8, 62.1, 55.5, 50.0, 31.9, 21.0, 15.0, 14.7.

**Ethyl-2,9-dibromo-6-(butylamino)-5,12-dihydroindolo[3,2-*a*]carbazole-7-carboxylate. (235).**



Prepared from ethyl 6-bromo-1-(4-bromo-2-nitrophenyl)-3-(butylamino)-9*H*-carbazole-4-carboxylate (589 mg, 1.0 mmol). Yield: 323 mg, (58 %); brown oil.

**Elemental analysis (%)** calcd for  $C_{25}H_{23}Br_2N_3O_2$  ( $M = 557.28$ ): C, 53.88; H, 4.16; N, 7.54; found: C, 53.91; H, 4.18; N, 7.57.

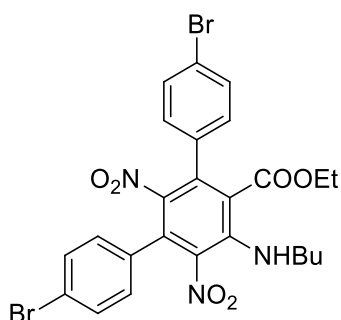
**IR**  $\nu_{max}$  (film): 2924, 2853, 1679  $cm^{-1}$ .

**$^1H$  NMR** (250 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.51 (d,  $J = 3.1$  Hz, 2H), 8.05 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.50 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.43 – 7.33 (m, 1H), 7.29 – 7.20 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.94 (s, 1H),

4.54 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.19 (q,  $J = 6.7, 6.1$  Hz, 2H), 1.49 – 1.36 (m, 5H), 1.27 – 1.23 (m, 2H), 1.02 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169.1, 146.5, 142.9, 139.2, 133.2, 132.5, 130.5, 128.8, 127.6, 126.9, 125.1, 124.3, 121.4, 117.6, 113.2, 112.4, 111.6, 110.6, 104.9, 61.3, 44.1, 31.7, 20.5, 14.4, 14.1.

#### 5.5.5. Synthesis of ethyl 6-butylamino-2,4-di-(4-bromophenyl)-3,5-dinitrobenzoate (236).



To a solution of ethyl 6-butylamino-2,4-di-(4-bromophenyl)benzoate (425 mg, 0.8 mmol) in acetic acid was added dropwise in an ice bath 5 mL of a nitrating mixture previously prepared with nitric acid and sulfuric acid. Then the reaction was heated to 50 °C for 40 minutes. After completion of the reaction, as indicated by TLC, the reaction mixture was cooled to room temperature and poured onto an ice bath. The precipitate obtained was isolated by filtration under vacuum and was crystalized with ethanol to give 482 mg (97 %) of compound **236**, as an off-white solid.

**Elemental analysis** (%) calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{Br}_2\text{N}_3\text{O}_6$  ( $M = 621.27$ ): C, 48.33; H, 3.73; N, 6.76; found: C, 48.28; H, 3.80; N, 6.68.

IR  $\nu_{\text{max}}$  (film): 2960, 2875, 1734, 1541  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.70 – 7.55 (m, 4H), 7.28 – 7.22 (m, 4H), 4.18 – 3.92 (m, 3H), 3.85 – 3.66 (m, 1H), 1.82 – 1.53 (m, 2H), 1.46 – 1.23 (m, 2H), 1.08 – 0.82 (m, 6H).

$^{13}\text{C}$  NMR (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  162.7, 151.2, 148.5, 135.7, 135.1, 132.6, 132.2, 130.4, 130.2, 130.1, 129.0, 126.6, 125.9, 125.1, 63.5, 55.0, 28.9, 20.0, 13.6, 13.6.

## **6. Síntesis de dihidroacridonas y acridonas**



## 6.1. Introducción

### 6.1.1 Importancia de los derivados de 9-acridona

El sistema heterocíclico de la acridona se encuentra en alcaloides como melicopina, melicopidina y eroxantina,<sup>1</sup> que se han aislado de varias especies de árboles tales como *Melicopoe fareana*, *Sarcomelicope follicularis* y *Evodia xanthoxyloids*. Además, en el campo del descubrimiento de fármacos pueden considerarse como estructuras privilegiadas, ya que derivados de este esqueleto heterocíclico han mostrado una gran variedad de propiedades biológicas tales como antimalárica, antibacteriana,<sup>2</sup> antifúngica,<sup>3</sup> antiviral,<sup>4</sup> anti-leishmania<sup>5</sup> y anti-inflamatoria. Por otro lado, es bien conocido que la planaridad de estos compuestos facilita su actuación como agentes intercalantes de las cadenas de ADN y ARN, convirtiéndolos en buenos candidatos para su empleo como agente antitumorales.<sup>6,7</sup> En la figura 6.1 se muestran algunas estructuras de derivados de 9-acridona que han mostrado una actividad biológica destacable. Entre ellos podemos mencionar el neovir, el cual se emplea como agente antiviral debido a que induce la producción de interferón, y el compuesto **I**, que ha demostrado interesantes datos de actividad frente al virus de la hepatitis C.<sup>8</sup> Además, el compuesto S23906 ha demostrado actividad frente a distintos cánceres de ovario, colon y pulmón, encontrándose en ensayos clínicos en fase I.<sup>9</sup>

Por otra parte, los derivados de 9-acridona son precursores sintéticos obvios de derivados de 9-aminoacridina, muchos de los cuales, como por ejemplo la quinacrina y el acranil, son importantes agentes antimaláricos.

<sup>1</sup> a) Michael, J. P.; *Nat. Prod. Rep.*, **2007**, *24*, 223 b) Bentley, P. H.; O'Hanlon, P. T.; *Anti-infectives: Recent Advances in Chemistry and Structure Activity Relationships*. Cambridge: The Royal Society of Chemistry; **1996**. p. 15.

<sup>2</sup> a) Wainwright, M. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **2001**, *47*, 1. b) Giridhar, A.; Chawala, A.; Jain, S.; Jain, N.; Giridhar, S. *IJPRD*, **2010**, *12*, 1.

<sup>3</sup> Salimon, J.; Salih, N.; Yousif, E.; Hameed, A.; Kareem, A. *Arab. J. Chem.* **2010**, *3*, 205

<sup>4</sup> a) Sepulveda, C. S.; Fascio, M. L.; Mazzucco, M. B.; Palacios, M. L. D.; Pellon, R. F.; Garcia, C. C.; Accorso, N. B. D.; Damonte, E. B. *Antivir. Chem. and Chemo.*, **2008**, *19*, 41. b) Bestow et al. US20050049273A1 (**2005**), c) Drogon, A. S.; Palchykovska, L. G.; Kostina, V. G.; Alexeeva, I. V.; Shved, A. D.; Chachulska, A. M. B. *Bioorg. Med. Chem.*, **2008**, *16*, 8846. d) Akanitapichat, P.; Lowden, C. T.; Bastow, K. F.; *Antiviral research*, **2000**, *45*, 123.

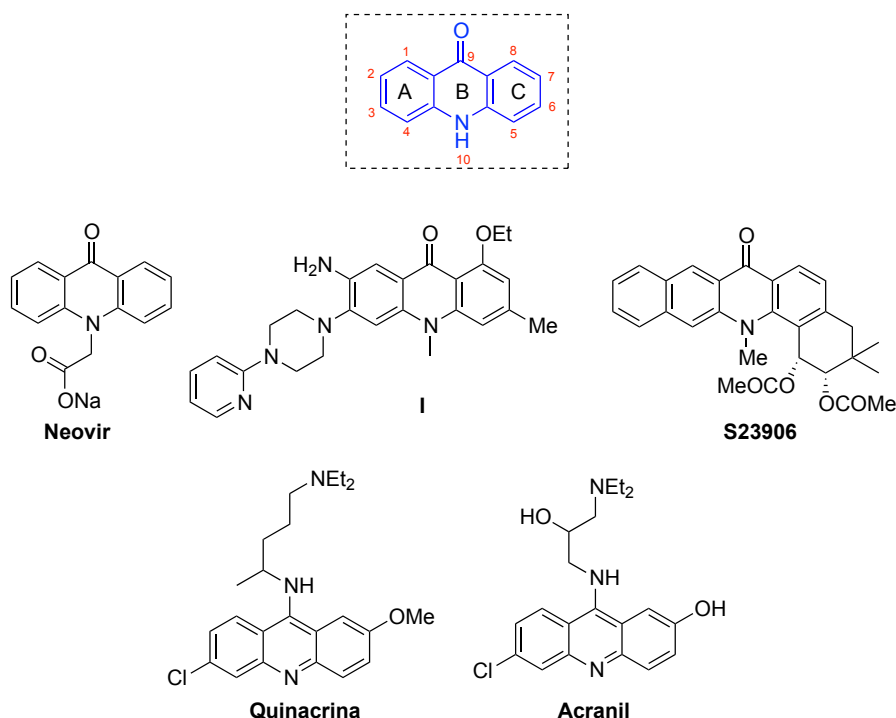
<sup>5</sup> a) Delmas, F.; Avellaneda, A.; Giorgio, D.; Robin, C.; Declereq, M.; Timon, P. *Eur. J. Med.Chem.*, **2004**, *39*, b) 685-690. Riscoe et al. US20100069428A1 (**2010**).

<sup>6</sup> a) Gao, C.; Jiang, Y.; Tan, C.; Zu, X.; Liu, H.; Cao, D. *Bioorg. Med. Chem.*, **2008**, *16*, 8670. b) Dheyongera, J. P.; Geldenhuys, W. J.; Dekker, J. G.; Schyf, C. J. V. *Bioorg. Med. Chem.*, **2005**, *13*, 689. c) Kamal, A.; Srinivas, P.; Ramulu, G.; Ramesh, P.; Kumar, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2004**, *14*, 4107. d) Kamal et al. US20050222132A1 (**2005**). e) Cholody et al. US20030203916A1 (**2003**).

<sup>7</sup> Delmas, F.; Avellaneda, A.; Giorgio, D.; Robin, C.; Declereq, M.; Timon, P. *Eur. J. Med.Chem.*, **2004**, *39*, 685.

<sup>8</sup> Manfroni, G.; Paeshuyse, J.; Massari, S.; Zanolli, S.; Gatto, B.; Maga, G.; Tabarrini, O.; Cecchetti, V.; Fravolini, A.; Neyts, J. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 3354

<sup>9</sup> Guilbaud, N.; Kraus-Berthier, L.; Meyer-Losic, F.; Malivet, V.; Chacun, C.; Jan, J.; Tillequin, F.; Michel, S.; Koch, M.; Pfeiffer, B.; Atassi, Gh.; Pierré, A. *Clin. Cancer Res.* **2001**, *7*, 2573.



**Figura 1.** Ejemplos de compuestos bioactivos derivados de los esqueletos acridin-9-ona y 9-aminoacridina

Además, las acridonas han atraído un gran interés en diversas áreas tecnológicas debido a su alto rendimiento cuántico de fluorescencia.<sup>10</sup> Algunos ejemplos de sus aplicaciones incluyen su uso como dispositivos electroluminiscentes en estudios bioquímicos, en el campo de los polímeros, como materiales fotoconductores y como tintes en la industria textil.

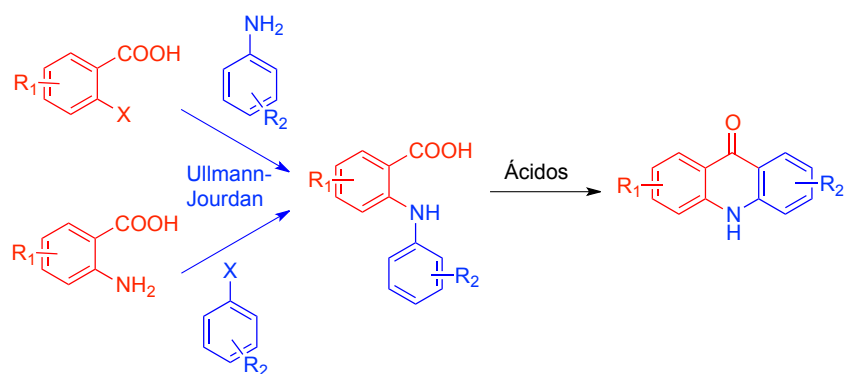
### 6.1.2 Antecedentes sintéticos

El método más común para la síntesis de acridonas implica la formación del anillo B a partir de derivados del ácido *N*-fenilanthranílico, los cuales pueden obtenerse por condensaciones tipo Ullmann-Jourdan<sup>11</sup> de anilinas, utilizando ácidos benzoicos con un halógeno en posición orto, o a partir de ácidos antranílicos sustituidos y halobencenos. La reacción final de ciclación se induce generalmente por el empleo de ácidos fuertes, aunque también se pueden encontrar ejemplos donde es catalizada por el empleo de distintos metales (esquema 6.1).<sup>12</sup>

<sup>10</sup> a) Hagiwara, Y.; Hasegawa, T.; Shoji, A.; Kuwahara, M.; Ozaki, H.; Sawai, H.; *Bioorg. Med. Chem.*, **2008**, *16*, 7013. b) Smith, J. A.; West, R. W.; Allen, M. J. *Fluoresc.* **2004**, *14*, 151. d) Saito, Y.; Hanawa, K.; Bag, S. S.; Motegi, K.; Saito, I. *Nucleic Acids Symp. Ser.* **2006**, *50*, 181. e) Smilkstein, M.; Sriwilaijaroen, M.; Kelly, J. X.; Wilairat, P.; Riscoe, M. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2004**, *48*, 1803. f) Dadabhoy, A.; Faulkner, S.; Sammes, P. G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **2002**, 348. g) Bretonniere, Y.; Cann, M. J.; Parker, D.; Slater, R. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 1624. h) Wang, B.; Bouffier, L.; Demeunynck, M.; Mailley, P.; Roget, A.; Livache, T.; Dumy, P. *Bioelectrochemistry*, **2004**, *63*, 233.

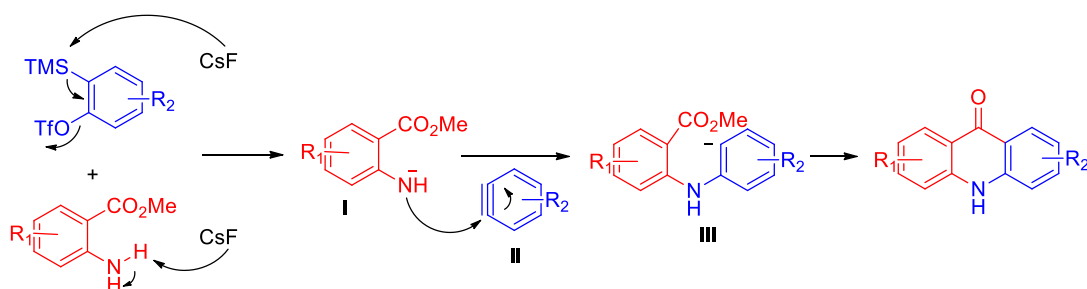
<sup>11</sup> Sambiasi, C.; Marsden, S. P.; Blackera, A. J.; McGowan P. C. *Chem. Soc. Rev.*, **2014**, *43*, 3525.

<sup>12</sup> a) Nishio, R.; Wessely, S.; Sugiura, M.; Kobayashi, S. *J. Comb. Chem.* **2006**, *8*, 459. b) Goodell, J. R.; Madhok, A. A.; Hiasa, H.; Ferguson, D. M. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 5467. c) Pal, C.; Kundu, M. K.; Bandyopadhyay, U.; Adhikari, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 3563. d) Allen, C. F. H.;



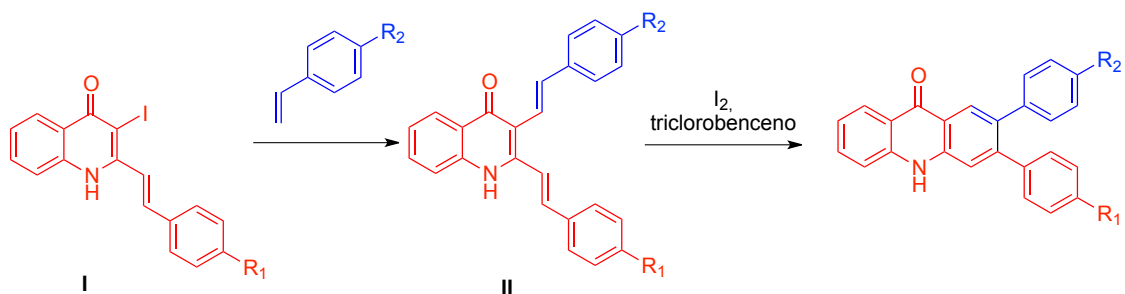
**Esquema 6.1:** Síntesis de acridin-9(10H)-onas basada en acoplamientos tipo Ullmann-Jourdan

Otro método interesante que permite obtener acridin-9(10H)-onas sustituidas, descrito por Larock y colaboradores, se basa en el acoplamiento nucleófilo del anión **I**, procedente de un aminoantranilato, con un bencino **II**, generado por tratamiento de un triflato de *o*-trialquilsililfenilo con fluoruro de cesio, para dar el anión **III**, que se cicla por sustitución electrofílica aromática (esquema 6.2).<sup>13</sup>



**Esquema 6.2:** Síntesis de acridin-9(10H)-onas descrita por Larock

Recientemente, Silva y colaboradores han descrito una nueva metodología para la síntesis de 2,3-diarilacridin-9(10H)-onas, que tiene como paso clave la construcción en último lugar del anillo C del esqueleto de acridona. Para ello, se construye el intermedio **II** mediante una reacción intermolecular de Heck, a partir de estirenos sustituidos y la quinolina **I**. Finalmente, un proceso de ciclación oxidativa promovido por la adición de yodo molecular permite obtener las 2,3-diarilacridin-9(10H)-onas (esquema 6.3).<sup>14</sup>



**Esquema 6.3:** Síntesis de acridin-9(10H)-onas descrita por Silva y colaboradores

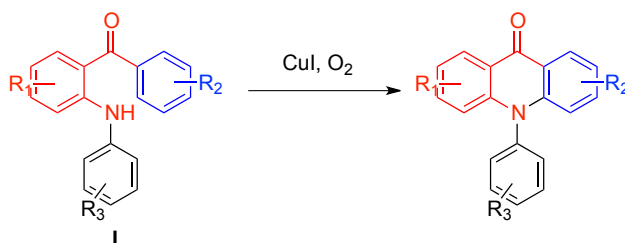
Mckee, G. H. W. *Org. Syn.* **1943**, 2, 15. e) Csuk, R.; Barthel, A.; Raschke, C. *Tetrahedron*, **2004**, 60, 5737

<sup>13</sup> Zhao, J.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 583.

<sup>14</sup> Silva, V. L. M.; Silva, A. M. S. *Tetrahedron*, **2014**, 70, 5310.

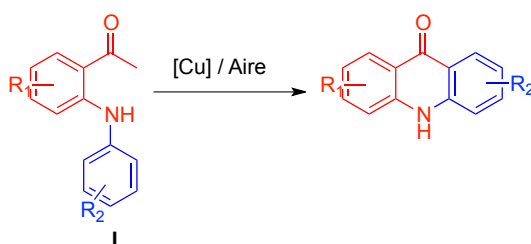


Otra interesante alternativa sintética para la síntesis de estos esqueletos heterocíclicos es la descrita por Deng y colaboradores. A partir de *orto*-arilamino benzofenonas **I** tiene lugar una ciclación intramolecular, con formación del enlace carbono-nitrógeno, en un proceso oxidativo promovido por oxígeno y catalizado por sales de cobre (esquema 6.4).<sup>15</sup>



**Esquema 6.4:** Síntesis de Deng y colaboradores de acridin-9(10H)-onas

El propio Deng describe también la obtención del esqueleto de 9-acridona a partir de *orto*-arilamino acetofenonas intermedio **I**. En esta aproximación, promovida también mediante el empleo de sales de cobre y donde se emplea de nuevo el oxígeno del aire como agente oxidante, es clave la ruptura del enlace carbono-carbono de la metil cetona, cuyo mecanismo no ha podido ser explicado todavía (esquema 6.5).<sup>16</sup>



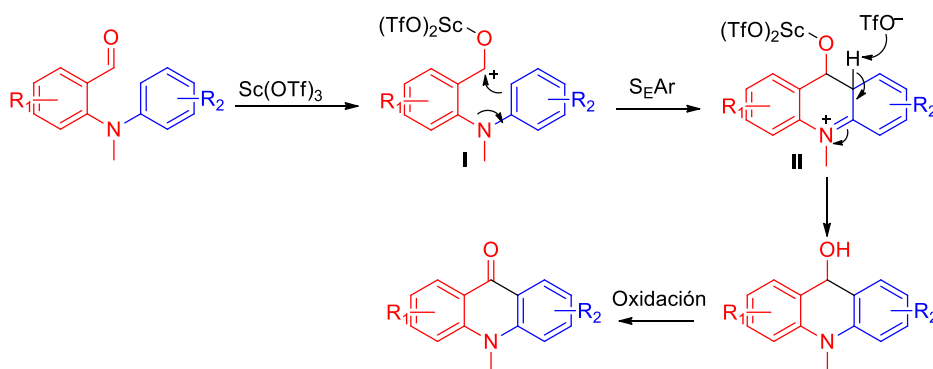
**Esquema 6.5:** Síntesis de Deng y colaboradores de acridin-9(10H)-onas a partir de acetofenonas

Destacaremos también la metodología empleada por Yang y colaboradores, en la cual se lleva a cabo la ciclación de *o*-arilaminobenzaldehídos en presencia de sales de Sc(III) para dar derivados de acridin-9-ol, que son oxidados en el seno de la reacción y proporcionan los esqueletos de *N*-metil-acridin-9-ona (esquema 6.6).<sup>17</sup>

<sup>15</sup> Zhou, W.; Liu, Y.; Yanga, Y.; Deng, G.-J. *Chem. Commun.*, **2012**, 48, 10678.

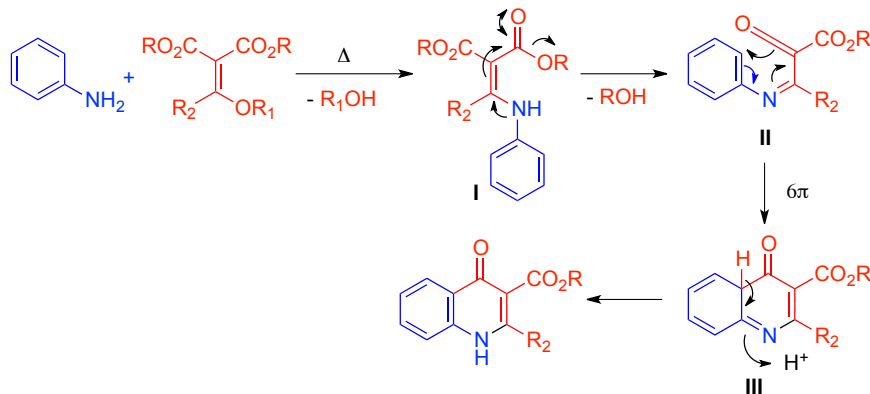
<sup>16</sup> Zhou, W.; Yang, Y.; Liub, Y.; Deng, G.-J. *Green Chem.*, **2013**, 15, 76.

<sup>17</sup> Li, X.-A.; Wang, H.-L.; Yang, S.-D. *Org. Lett.* **2013**, 15, 1794.



**Esquema 6.6:** Síntesis de Yang y colaboradores de acridin-9(10H)-onas

Por guardar cierta relación con nuestros resultados, comentaremos también la síntesis de quinolin-4-onas a partir de anilinas y alcoximetilenmalonatos o acil malonatos, denominada como síntesis de Gould-Jacobs y que constituye una de las metodologías clásicas para la obtención de estos esqueletos heterocíclicos. El mecanismo propuesto para la reacción comienza por el ataque nucleófilo de la anilina a la posición conjugada del aducto de Michael para formar la enamina **I**, la cual elimina una molécula del correspondiente alcohol para originar la cetena **II**. El intermediario **II** experimenta una reacción de cierre de anillo mediante un proceso de electrociclación  $6\pi$  seguido de una transposición 1,3-sigmatrópica de hidrógeno (esquema 6.7).<sup>18</sup>



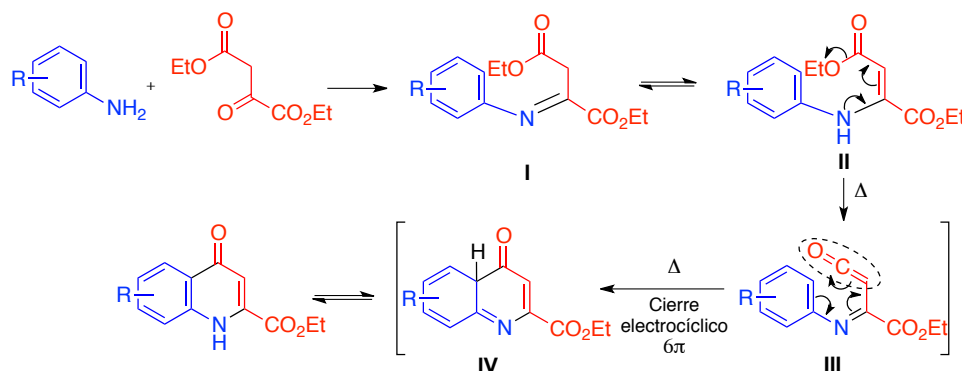
**Esquema 6.7:** La reacción de Gould-Jacobs

Una reacción similar es la de Conrad-Limpach-Knorr, en la que a partir de anilinas y  $\beta$ -cetoésteres, en condiciones térmicas de reacción, se genera la imina **I**, la cual se encuentra en equilibrio con su tautómero **II**, que por eliminación de una molécula de etanol origina una cetena **III**, que a través de una reacción de cierre de anillo permite obtener el intermediario **IV**, el cual se isomeriza al producto final (esquema 6.8).<sup>19</sup> A pesar de ser una reacción sencilla presenta algunos inconvenientes, como son el uso de altas

<sup>18</sup> Gould, R., Jr.; Jacobs, W.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 2890.

<sup>19</sup> Conrad, M.; Limpach, L. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, *20*, 94.

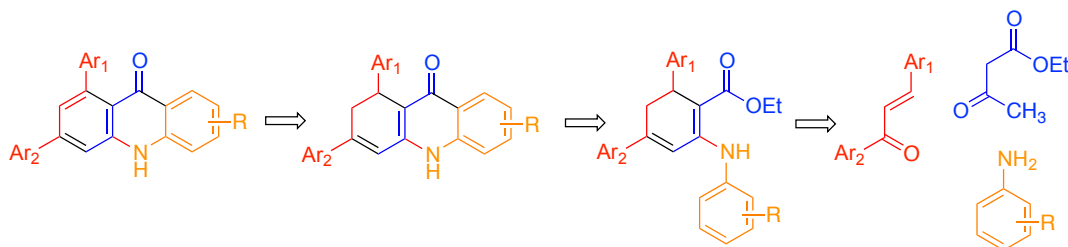
temperaturas y prolongados tiempos de reacción, así como la baja regioselección que presenta el paso de ciclación cuando se emplean anilinas sustituidas.<sup>20</sup>



**Esquema 6.8:** La reacción de Conrad-Limpach-Knorr

## 6.2. Objetivos

Nos propusimos estudiar el empleo de los *N*-arildihidroantranilatos anteriormente obtenidos como materiales de partida para la síntesis de 1,3-diaril-1,2-dihidroacridin-9(10*H*)-onas a través de procesos de electrociclación térmica 6π asistidos por microondas, análogos a los que tienen lugar en la síntesis de Gould-Jacobs de quinolonas. Se estudió también la deshidrogenación de estos compuestos a las correspondientes 1,3-diaril-acridin-9(10*H*)-onas aromáticas (esquema 6.9).



**Esquema 6.9:** Objetivos desarrollados en este capítulo

<sup>20</sup> a) Ife, R. J.; Brown, T. H.; Keeling, D. J.; Leach, C. A.; Meeson, M. L.; Parsons, M. E.; Reavill, D. R.; Theobald, C. J.; Wiggall, K. J. *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 3413. b) Gould, R. G.; Jacobs, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, 61, 2890. c) Price, C. C.; Roberts, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, 68, 1204. d) Stern, E.; Millet, R.; Depreux, P.; Hénichart, J.-P. e) Zhao, Y.-L.; Chen, Y.-L.; Chang, F.-S. Tzeng, C.-C. *Eur. J. Med. Chem.*, 2005, 40, 792. f) Bella, M.; Schultz, M.; Milata, V. *ARKIVOC*, **2012**, (iv), 242. g) Khan, M. A.; Miller, K.; Rainsford, K. D.; Zhou, Y. *Molecules*, **2013**, 18, 3227.

## 6.3 Resultados

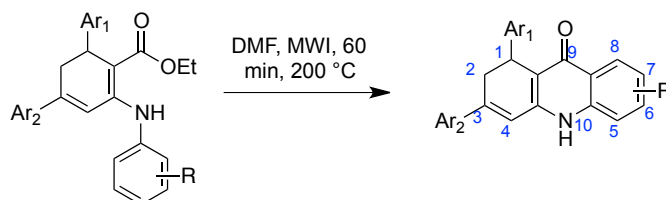
### 6.3.1. Síntesis de dihidroacridonas

El estudio de las condiciones de ciclación para la obtención del esqueleto de dihidroacridin-9(10*H*)-ona se llevó a cabo sobre el compuesto **84**. Para promover la generación de la cetena intermedia y su reacción posterior de electrociclación decidimos emplear condiciones de calentamiento por irradiación con microondas, que, hasta donde sabemos no han sido aplicadas a la síntesis de acridonas, aunque sí para la obtención de quinolonas. Sin embargo, las referencias bibliográficas describían la reacción en un equipo de microondas doméstico,<sup>21</sup> por lo que, dada la poca reproducibilidad de esta metodología, estos resultados fueron poco extrapolables a nuestro caso. Tras estudiar distintas combinaciones de tiempos, temperaturas y disolventes de reacción, se encontraron los mejores resultados cuando la mezcla de reacción se calentó a 200 °C durante 60 min en DMF como disolvente, con una potencia inicial de irradiación de 200 W. La reacción se concentró a sequedad, el residuo se trituró con cloroformo y el sólido resultante se filtró y lavó con hexano para dar un 94 % de rendimiento el compuesto **237** (tabla 6.1, entrada 1). Ante los buenos resultados obtenidos, decidimos explorar el alcance de la reacción empleando como material de partida distintas anilinas sustituidas. De esta forma comprobamos que la presencia de un grupo donador electrónico en la posición *para* del anillo aromático de la anilina, permitía incrementar el rendimiento de la reacción (entrada 2), mientras la presencia de un grupo electrón atrayente como F, Cl o Br, en todos los casos condujo a disminuciones significativas en los rendimientos de reacción, obteniéndose el producto de ciclación con rendimientos del 86, 75 y 77% respectivamente (entradas 3, 4 y 5). Sin embargo, cuando se comparó el efecto de grupos electrón-atrayentes (Cl) o donadores (CH<sub>3</sub>) en las posiciones 3 y 5 del anillo de tipo anilina, no se observaron diferencias significativas en los rendimientos, ya que los productos de ciclación se obtuvieron con rendimientos del 83 y el 82% respectivamente (entradas 6 y 7). Con el fin de estudiar el efecto de los sustituyentes en diversas posiciones del sistema de *m*-terfenilo, se realizó la reacción a partir del compuesto **98**, el cual contiene un grupo nitro en posición *para* del anillo denominado Ar<sub>1</sub> en la figura, lo cual condujo al compuesto de ciclación y aromatización **244** en un solo paso y con un rendimiento final del 86% (entrada 8). El resultado obtenido está en consonancia con lo previamente descrito en la síntesis de 4-quinazolinonas (capítulo 4, compuesto **193**).<sup>22</sup> Por otro lado, la presencia de un átomo de bromo en la posición *para* del anillo denominado Ar<sub>2</sub> en el sistema terfenílico condujo al compuesto **245** con un 95% de rendimiento, sin que por tanto se observara ninguna influencia del sustituyente en el rendimiento de la reacción (entrada 9). Finalmente, y dado que la presencia de heterociclos como furano y tiofeno sobre sistemas heterocíclicos es de gran importancia en la construcción de compuestos orgánicos con diversas propiedades biológicas y electroquímicas de interés, decidimos estudiar el proceso de ciclación sobre los

<sup>21</sup> a) Cao, X.; You, Q. D.; Li Z.-Y.; Yang, Y.; Wang, X.-J. *Synth. Commun.* **2009**, *39*, 4375. b) Pednekar, S.; Pandey, A. K. *J. Heterocycl. Chem.* **2010**, *47*, 1104.

<sup>22</sup> Rocchi, D.; González J. F.; Menéndez, J. C. *Green Chem.* **2013**, *15*, 511.

derivados **96** y **97**, en los cuales se ha sustituido el anillo denominado como Ar<sub>2</sub> por un grupo 2-tienilo y Ar<sub>1</sub> y Ar<sub>2</sub> por dos grupos 2-furilo, respectivamente. Se obtuvieron los compuestos **246** y **247** con un 94 y 92% de rendimiento, respectivamente (entradas 10 y 11), lo que demuestra la compatibilidad de nuestras condiciones con la presencia de este tipo de sustituyentes.



**Tabla 6.1.** Alcance de la reacción de eliminación-electrociclación

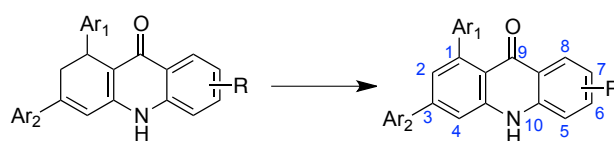
Entrada	Ar <sup>1</sup>	Ar <sup>2</sup>	R	R <sub>1</sub>	Producto	Rendimiento%
1	Ph	Ph	H	Et	<b>237</b>	94
2	Ph	Ph	7-NMe <sub>2</sub>	Et	<b>238</b>	96
3	Ph	Ph	7-F	Et	<b>239</b>	86
4	Ph	Ph	7-Cl	Et	<b>240</b>	75
5	Ph	Ph	7-Br	Et	<b>241</b>	77
6	Ph	Ph	6,8-Cl <sub>2</sub>	Et	<b>242</b>	83
7	Ph	Ph	6,8-Me <sub>2</sub>	Et	<b>243</b>	82
8	4-NO <sub>2</sub>	Ph	H	Et	<b>244</b>	86 <sup>a</sup>
9	Ph	4-Br	H	Et	<b>245</b>	95
10	Ph		H	Et	<b>246</b>	94
11			H	Et	<b>247</b>	92

<sup>a</sup> Este compuesto se aromatiza en las condiciones de reacción.




### 6.3.2 Estudio de la aromatización de 1,3-diaril-1,2-dihidroacridin-9(10H)-onas

El estudio inicial de la reacción de aromatización se realizó sobre el compuesto **237**, como molécula modelo. Se ensayaron distintos agentes de deshidrogenación tradicionales, tales como Pd sobre carbono u óxido de manganeso en tolueno a reflujo, los cuales condujeron en todos los casos a la recuperación del compuesto de partida, incluso después de largos tiempos de reacción. El proceso de aromatización mediante bromación con NBS y eliminación descrito en el capítulo 4 había sido efectivo en la síntesis de quinoxalinas, pero nuestra experiencia posterior había demostrado que conduce a productos de bromación sobre los anillos aromáticos cuando éstos pertenecen a sistemas de anilina, por lo que decidimos no emplear estas condiciones. Por último, se ensayaron el DDQ y el nitrobenzeno como agentes oxidantes, obteniéndose en ambos casos a buena conversión del dihidro derivado en el correspondiente compuesto aromático. El empleo de nitrobenzeno condujo a procesos de purificación más sencillos, ya que tras evaporar a vacío hasta sequedad la mezcla de reacción, y lavar con cloroformo el residuo, el sólido así obtenido pudo ser purificado por filtración en la

mayoría de los casos, para dar lugar a las acridonas con buenos rendimientos. En cambio, cuando el proceso de oxidación se realizaba con DDQ como especie oxidante, se hacía indispensable la purificación por cromatografía de columna, disminuyendo el rendimiento final de la reacción y convirtiéndolo en un proceso menos compatible con los principios de la química sostenible. Por tanto, se seleccionó nitrobenceno como agente oxidante y se optimizaron los restantes parámetros de la misma. Así, cuando la 1,3-difenil-1,2-dihidroacridin-9(10*H*)-ona se disolvió en nitrobenceno y se calentó por irradiación en microondas a 200 °C durante 60 minutos, purificó en las condiciones anteriormente mencionadas para dar el compuesto **248** con un 82% de rendimiento (tabla 6.2, entradas 1-4). Finalmente, las condiciones encontradas se aplicaron a los restantes dihidroderivados **238** a **247** previamente sintetizados, conduciendo a los productos de aromatización **249** a **257** con buenos rendimientos (entradas 5-14).



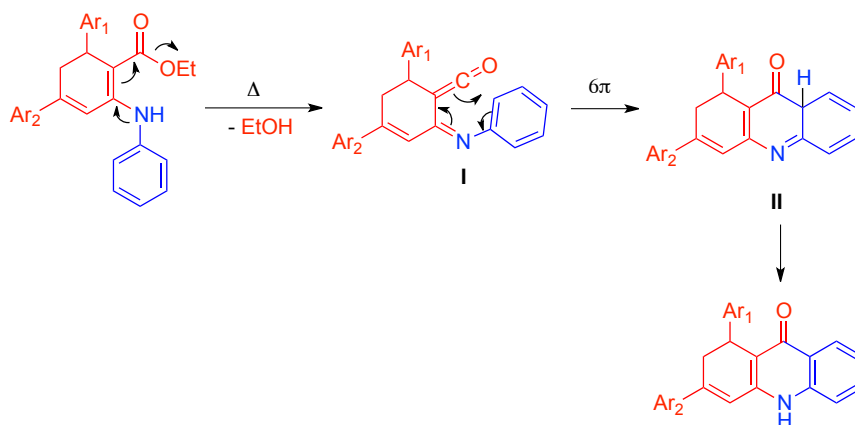
**Tabla 6.2.** Optimización y alcance de la reacción de aromatización<sup>a</sup>

Entrada	Ar <sup>1</sup>	Ar <sup>2</sup>	R	Oxidante	Producto	Rendimiento, <sup>b</sup> %
1	Ph	Ph	H	Pd/C	<b>248</b>	0
2	Ph	Ph	H	MnO <sub>2</sub>	<b>248</b>	0
3	Ph	Ph	H	DDQ	<b>248</b>	56
4	Ph	Ph	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NO <sub>2</sub>	<b>248</b>	82
5	Ph	Ph	7-NMe <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NO <sub>2</sub>	<b>249</b>	80
6	Ph	Ph	7-F	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NO <sub>2</sub>	<b>250</b>	85
7	Ph	Ph	7-Cl	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NO <sub>2</sub>	<b>251</b>	78
9	Ph	Ph	7-Br	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NO <sub>2</sub>	<b>252</b>	80
10	Ph	Ph	6,8-Cl <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NO <sub>2</sub>	<b>253</b>	78
11	Ph	Ph	6,8-Me <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NO <sub>2</sub>	<b>254</b>	76
12	Ph	4-Br	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NO <sub>2</sub>	<b>255</b>	79
13	Ph		H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NO <sub>2</sub>	<b>256</b>	84
14			H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NO <sub>2</sub>	<b>257</b>	77

<sup>a</sup> Condiciones: la reacción se realizó en nitrobenceno por calentamiento a 200 °C en microondas, durante 60 min. Los compuestos se purificaron por trituración con cloroformo y filtración. <sup>b</sup> Rendimiento de producto aislado

## 6.4. Propuesta mecanística

El mecanismo de la reacción de formación de las 1,3-difenil-1,2-dihidroacridin-9(10*H*)-ona a partir de los correspondientes *N*-fenil-dihidroantranilatos puede explicarse mediante la formación en primer lugar del intermedio de cetena **I** por eliminación de una molécula de etanol. Una reacción de electrociclación  $6\pi$  conduce al intermedio cíclico **II**, y una transposición 1,3-sigmatrópica de hidrógeno proporciona finalmente el producto de aromatización del anillo C (esquema 6.10).



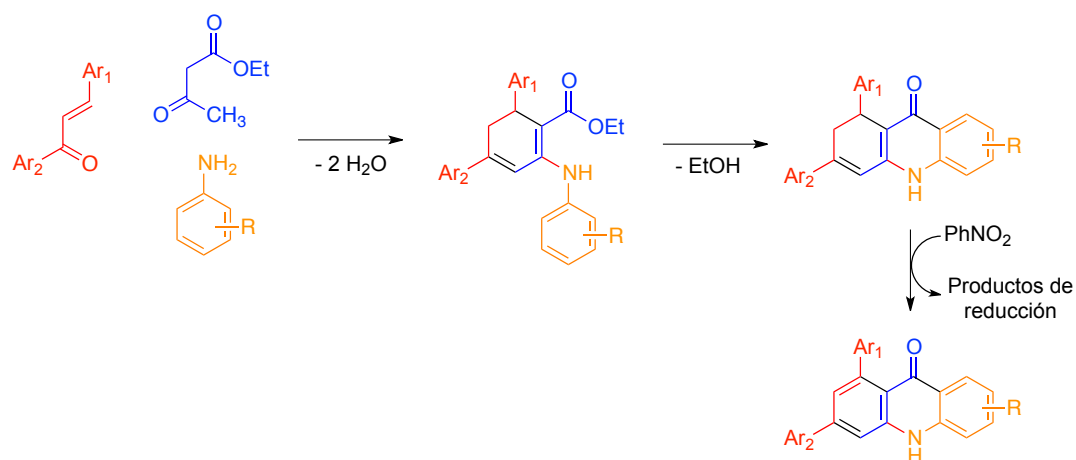
Esquema 6.10: Propuesta de mecanismo de reacción

## 6.5. Conclusiones

Hemos desarrollado una nueva metodología sintética para la obtención de esqueletos de 1,2-dihidroacridin-9(10*H*)-ona a partir de *N*-fenil-1,3-diaril-1,2-dihidroantranilatos, los cuales a su vez se obtienen en un solo paso a partir de compuestos acíclicos fácilmente asequibles. La metodología desarrollada constituye el primer ejemplo del empleo de electrociclaciones  $6\pi$  a la síntesis de acridonas, y ha demostrado ser compatible con la presencia de grupos electrón-atrayentes y electrón-donadores en cualquiera de los anillos aromáticos. Las 1,2-dihidroacridin-9(10*H*)-onas obtenidas pueden ser fácilmente oxidadas a los compuestos aromáticos correspondiente mediante su calentamiento en nitrobeneno.

La secuencia desarrollada permite la obtención de acridin-9(10*H*)-onas altamente sustituidas en tres pasos de reacción a partir de chalconas,  $\beta$ -cetoésteres y anilinas. Dicha secuencia puede realizarse sin necesidad de purificación por cromatografía en columna en ninguno de sus pasos. Los rendimientos globales de esta ruta sintética son de más del 60%, y en el proceso se generan como únicos subproductos dos moléculas de agua, una de etanol y productos de reducción del nitrobeneno por cada molécula de producto final. Además, la secuencia presenta un alto grado de economía atómica (EA =

81%).<sup>23</sup> Esto nos permite definir nuestro proceso como respetuoso con el medio ambiente, según los principios de la química sostenible.



**Esquema 6.11:** Resumen de nuestra secuencia sintética para la síntesis de acridin-9(10H)-onas altamente sustituidas

<sup>23</sup> a) Trost, B. M. *Science*, **1991**, 254, 1471. b) Trost, B. M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1995**, 34, 259.

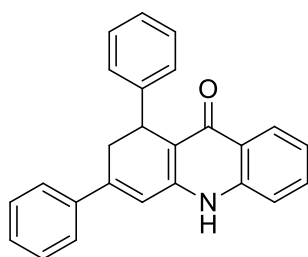


## 6.6. Parte experimental

### 6.6.1. General procedure for the synthesis of 1,3-diaryl-1,2-dihydroacridin-9(10*H*)-ones.

A microwave tube containing a solution of the suitable 2,4-diaryl-2,3-dihydroantranilate (1.0 mmol) in dimethylformamide (3 mL), was closed and placed in the cavity of a CEM Discover focused microwave oven. The reaction mixture was irradiated with microwave for 60 min., at 200 W and 200 °C. The reaction mixture was allowed to cool to room temperature and the solvent was removed under reduce pressure. The crude product was cooled in an ice bath and then 3 mL of chloroform was added and the precipitate obtained was filtered to obtain the desired product. In the case of the reaction starting from the nitrochalcone **9**, the corresponding aromatic derivative **244** was obtained instead of its expected dihydro derivative. The spectral data of isolated compounds are listed below.

#### 1,3-Diphenyl-1,2-dihydroacridin-9(10*H*)-one (**237**).



Prepared from ethyl-6-phenylamino-2,4-diphenyl-2,3-dihydrobenzoate (396 mg, 1.0 mmol). Yield: 328 mg (94 %); pale yellow solid.

**Mp:** 287-288 °C.

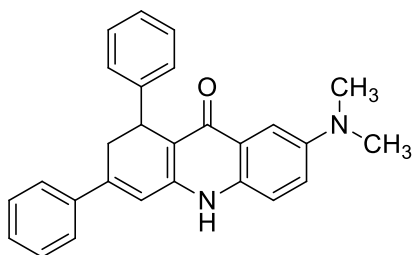
**Elemental analysis** (%) calcd for C<sub>25</sub>H<sub>19</sub>NO (M= 349.42): C, 85.93; H, 5.48; N, 4.01; found: C, 85.96; H, 5.52; N, 4.07.

**IR**  $\nu_{\text{max}}$  (film): 3064, 3027, 2874, 1623, 1572, 1541 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, DMSO)  $\delta$  11.83 (s, 1H), 8.06 (dd, *J* = 8.1, 1.1 Hz, 1H), 7.68 – 7.60 (m, 1H), 7.59 – 7.52 (m, 3H), 7.48 – 7.36 (m, 3H), 7.33 – 7.23 (m, 2H), 7.23 – 7.14 (m, 3H), 7.14 – 7.07 (m, 1H), 6.89 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.61 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.25 (ddd, *J* = 17.7, 7.7, 2.6 Hz, 1H), 3.08 (dd, *J* = 17.4, 1.3 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, DMSO)  $\delta$  174.3, 145.3, 144.5, 143.6, 139.3, 138.8, 131.4, 129.1, 128.9, 128.1, 127.1, 126.1, 125.5, 125.1, 125.0, 122.8, 118.0, 117.2, 113.7, 34.0, 33.8.

#### 7-(Dimethylamino)-1,3-diphenyl-1,2-dihydroacridin-9(10*H*)-one (**238**).



Prepared from ethyl-6-(4-dimethylaminophenyl)-amino-2,4-diphenyl-2,3-dihydrobenzoate (439 mg, 1.0 mmol). Yield: 377 mg, (96 %); yellow solid.

**Mp:** 299-300 °C.

**Elemental analysis** (%) calcd for C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O (M=

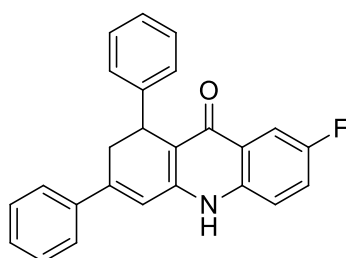
392.49): C, 82.62; H, 6.16; N, 7.14; found: C, 82.59; H, 6.13; N, 7.17.

**IR**  $\nu_{\text{max}}$  (film): 2863, 2788, 1612, 1566, 1473  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR** (500 MHz, DMSO)  $\delta$  11.67 (s, 1H), 7.55 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.46 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 7.42 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 7.40 – 7.34 (m, 1H), 7.27 (dd,  $J = 9.1, 2.9$  Hz, 1H), 7.22 (d,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 7.14 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 7.11 – 7.05 (m, 1H), 6.86 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 4.63 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 3.25 (ddd,  $J = 17.1, 8.4, 2.7$  Hz, 1H), 3.07 (d,  $J = 16.3$  Hz, 1H), 2.94 (s, 5H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (126 MHz, DMSO)  $\delta$  174.2, 147.7, 145.8, 145.0, 142.8, 139.8, 132.2, 129.7, 129.7, 128.8, 127.9, 127.1, 126.7, 126.2, 120.2, 119.8, 118.3, 113.0, 105.4, 41.4, 34.8, 34.8.

**7-Fluoro-1,3-diphenyl-1,2-dihydroacridin-9(10*H*)-one (239).**



Prepared from ethyl-6-(4-fluorophenyl)-amino-2,4-diphenyl-2,3-dihydrobenzoate (414 mg, 1.0 mmol). Yield: 316 mg, (86 %); pale yellow solid.

**Mp:** 294-295 °C.

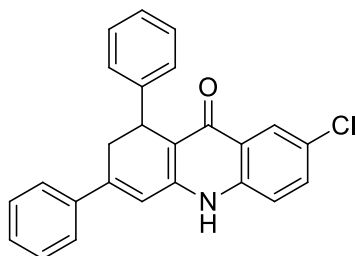
**Elemental analysis** (%) calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{FNO}$  ( $M = 367.41$ ): C, 81.72; H, 4.94; N, 3.81; found: C, 81.68; H, 4.93; N, 3.76.

**IR**  $\nu_{\text{max}}$  (film): 2939, 2856, 2647, 1628, 1581  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR** (250 MHz, DMSO)  $\delta$  11.99 (s, 1H), 7.72 (dd,  $J = 9.5, 2.8$  Hz, 1H), 7.68 – 7.51 (m, 5H), 7.49 – 7.37 (m, 3H), 7.26 – 7.16 (m, 4H), 7.15 – 7.08 (m, 2H), 6.90 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 4.62 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 3.33 – 3.23 (m, 1H), 3.10 (dd,  $J = 17.4, 1.3$  Hz, 1H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (63 MHz, DMSO)  $\delta$  173.5, 160.1, 156.3, 145.7, 144.3, 143.8, 138.7, 136.0, 129.2, 128.9, 128.1, 127.0, 126.2, 126.1, 125.5, 120.8, 120.7, 120.4, 120.0, 117.0, 113.1, 109.2, 108.8, 33.9, 33.8.

**7-Chloro-1,3-diphenyl-1,2-dihydroacridin-9(10*H*)-one (240).**



Prepared from ethyl-6-(4-chlorophenyl)-amino-2,4-diphenyl-2,3-dihydrobenzoate (430 mg, 1.0 mmol). Yield: 288 mg, (75 %); pale yellow solid.

**Mp:** 275-276 °C.

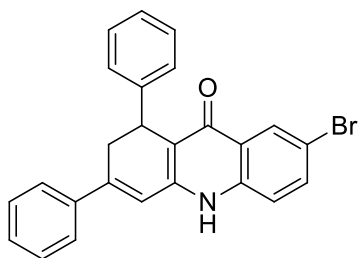
**Elemental analysis** (%) calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{ClNO}$  ( $M = 383.87$ ): C, 78.22; H, 4.73; N, 3.65; found: C, 78.18; H, 4.75; N, 3.61.

**IR**  $\nu_{\text{max}}$  (film): 3060, 2923, 2887, 1620, 1542  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR** (250 MHz, DMSO)  $\delta$  12.01 (s, 1H), 7.99 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1H), 7.67 (dd,  $J$  = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.62 – 7.54 (m, 3H), 7.49 – 7.35 (m, 4H), 7.20 (dd,  $J$  = 10.5, 7.4 Hz, 4H), 7.14 – 7.08 (m, 1H), 6.88 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1H), 3.27 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 3.09 (d,  $J$  = 16.5 Hz, 1H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (63 MHz, DMSO)  $\delta$  173.1, 146.0, 144.2, 138.7, 137.9, 131.5, 129.2, 129.0, 128.1, 127.4, 127.0, 126.1, 126.0, 125.6, 124.0, 122.8, 120.5, 117.0, 114.1, 33.9, 33.8.

**7-Bromo-1,3-diphenyl-1,2-dihydroacridin-9(10H)-one (241).**



Prepared from ethyl-6-(4-bromophenyl)-amino-2,4-diphenyl-2,3-dihydrobenzoate (474 mg, 1.0 mmol). Yield: 330 mg, (77 %); pale yellow solid.

**Mp:** 269-270 °C.

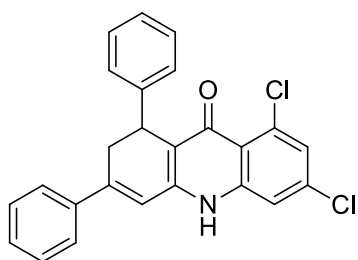
**Elemental analysis** (%) calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{BrNO}$  ( $M$  = 428.32): C, 70.10; H, 4.24; N, 3.27; found: C, 70.06; H, 4.28; N, 3.21.

**IR**  $\nu_{\text{max}}$  (film): 3060, 2899, 2803, 1619, 1540  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR** (250 MHz, DMSO)  $\delta$  12.02 (s, 1H), 8.15 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1H), 7.79 (dd,  $J$  = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.56 (t,  $J$  = 8.9 Hz, 3H), 7.48 – 7.35 (m, 5H), 7.21 (t,  $J$  = 8.8 Hz, 4H), 7.13 (dd,  $J$  = 6.5, 4.7 Hz, 2H), 6.89 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1H), 4.61 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 3.27 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 3.10 (d,  $J$  = 17.4 Hz, 1H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (63 MHz, DMSO)  $\delta$  173.0, 146.0, 144.2, 138.7, 138.2, 134.1, 131.6, 129.2, 129.0, 128.1, 127.2, 127.0, 126.4, 126.2, 125.6, 120.7, 120.6, 115.4, 114.2, 33.9, 33.8.

**6,8-Dichloro-1,3-diphenyl-1,2-dihydroacridin-9(10H)-one (242).**



Prepared from ethyl-6-(3,5-dichlorophenyl)-amino-2,4-diphenyl-2,3-dihydrobenzoate (464 mg, 1.0 mmol). Yield: 347 mg, (83 %); yellow solid.

**Mp:** 199-200 °C.

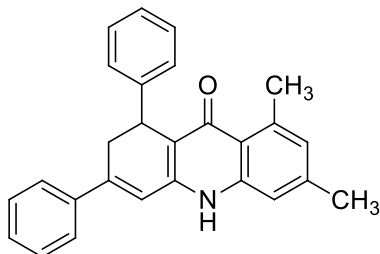
**Elemental analysis** (%) calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{NO}$  ( $M$  = 418.31): C, 71.78; H, 4.10; N, 3.35; found: C, 71.82; H, 4.16; N, 3.31.

**IR**  $\nu_{\text{max}}$  (film): 3255, 3058, 2896, 1628, 1579  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR** (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.38 (s, 1H), 7.46 – 7.32 (m, 6H), 7.26 (s, 1H), 7.22 – 7.05 (m, 4H), 6.49 (d,  $J$  = 2.7 Hz, 1H), 6.41 (d,  $J$  = 1.7 Hz, 1H), 6.18 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1H), 4.70 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 3.30 (ddd,  $J$  = 17.3, 8.7, 2.7 Hz, 1H), 3.12 (dd,  $J$  = 17.4, 1.5 Hz, 1H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  179.0, 152.7, 146.4, 143.6, 143.4, 142.2, 139.0, 129.0, 128.7, 128.3, 127.1, 126.5, 125.7, 116.6, 114.9, 110.2, 102.0, 101.1, 35.0, 34.6.

**6,8-Dimethyl-1,3-diphenyl-1,2-dihydroacridin-9(10*H*)-one (243).**



Prepared from ethyl-6-(3,5-dimethylphenyl)-amino-2,4-diphenyl-2,3-dihydrobenzoate (424 mg, 1.0 mmol). Yield: 310 mg, (82%); pale yellow solid.

**Mp:** 275-276 °C.

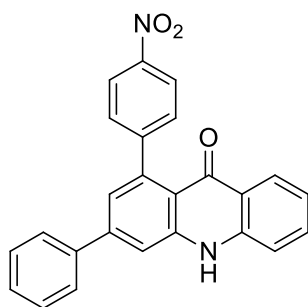
**Elemental analysis** (%) calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{NO}$  ( $M=377.48$ ): C, 85.91; H, 6.14; N, 3.71; found: C, 85.86; H, 6.16; N, 3.67.

**IR**  $\nu_{\text{max}}$  (film): 3238, 3079, 2955, 2918, 1621, 1585  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR** (250 MHz, DMSO)  $\delta$  11.46 (s, 1H), 7.57 – 7.49 (m, 2H), 7.39 (td,  $J = 8.1$ , 2.4 Hz, 3H), 7.20 (dt,  $J = 5.6$ , 2.9 Hz, 3H), 7.17 – 7.06 (m, 4H), 6.84 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 3.31 – 3.16 (m, 1H), 3.02 (d,  $J = 17.3$  Hz, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.35 (s,  $J = 5.7$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (63 MHz, DMSO)  $\delta$  176.8, 144.7, 144.4, 142.2, 141.1, 140.3, 139.0, 138.9, 128.9, 128.9, 128.0, 127.1, 126.9, 125.9, 125.4, 121.4, 117.1, 115.5, 114.6, 34.4, 33.9, 23.2, 21.1.

**1-(4-Nitrophenyl)-3-phenylacridin-9(10*H*)-one (244).**



Prepared from ethyl-6-phenylamino-2-(4-nitrophenyl)-4-phenyl-2,3-dihydrobenzoate (441 mg, 1.0 mmol). Yield: 338 mg, (86 %); pink solid.

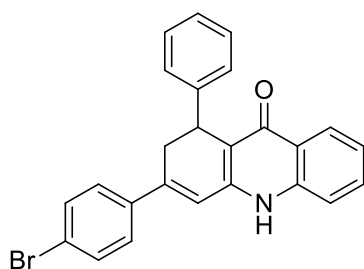
**Mp:** 174-175 °C.

**Elemental analysis** (%) calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$  ( $M=392.41$ ): C, 76.52; H, 4.11; N, 7.14; found: C, 76.48; H, 4.05; N, 7.18.

**IR**  $\nu_{\text{max}}$  (film): 3401, 3325, 3260, 1587, 1493  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR** (250 MHz, DMSO)  $\delta$  8.30 (s, 1H), 7.66 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 7.46 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.38 (d,  $J = 8.6$  Hz, 3H), 7.31 – 7.23 (m, 1H), 7.22 – 7.12 (m, 5H), 6.84 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 6.65 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (63 MHz, DMSO)  $\delta$  148.6, 144.3, 143.4, 142.5, 141.8, 140.9, 129.3, 128.9, 127.7, 127.5, 127.4, 126.8, 119.9, 117.1, 116.0, 114.2, 112.9, 112.5.

**3-(4-Bromophenyl)-1-phenyl-1,2-dihydroacridin-9(10H)-one (245).**

Prepared from ethyl-6-phenylamino-2-phenyl-4-(4-bromophenyl)-2,3-dihydrobenzoate (474 mg, 1.0 mmol). Yield: 407 mg, (95 %); yellow solid.

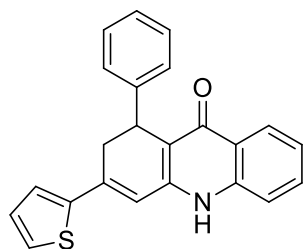
**Mp:** 317-318 °C.

**Elemental analysis** (%) calcd for C<sub>25</sub>H<sub>18</sub>BrNO (M= 428.32): C, 70.10; H, 4.24; N, 3.27; found: C, 70.07; H, 4.26; N, 3.23.

**IR**  $\nu_{\text{max}}$  (film): 2774, 1631, 1578, 1487 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, DMSO)  $\delta$  11.85 (s, 1H), 8.06 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 7.68 – 7.59 (m, 3H), 7.53 (t,  $J$  = 8.2 Hz, 3H), 7.36 – 7.05 (m, 7H), 6.91 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1H), 4.60 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 3.31 – 3.20 (m, 1H), 3.03 (d,  $J$  = 16.8 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, DMSO)  $\delta$  174.1, 144.2, 143.8, 143.0, 139.1, 137.9, 131.6, 131.0, 127.7, 127.3, 126.7, 125.7, 124.9, 124.8, 122.4, 121.9, 117.7, 117.7, 113.7, 33.6, 33.6.

**1-Phenyl-3-(thiophen-2-yl)-1,2-dihydroacridin-9(10H)-one (246).**

Prepared from ethyl-6-phenylamino-2-phenyl-4-(thiophen-2-yl)-2,3-dihydrobenzoate (402 mg, 1.0 mmol). Yield: 334 mg, (94 %); orange solid.

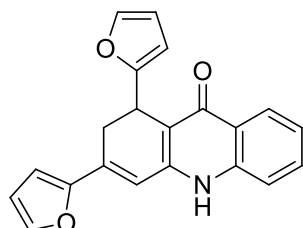
**Mp:** 304-305 °C.

**Elemental analysis** (%) calcd for C<sub>23</sub>H<sub>17</sub>NOS (M= 355.45): C, 77.72; H, 4.82; N, 3.94; found: C, 77.67; H, 4.84; N, 3.91.

**IR**  $\nu_{\text{max}}$  (film): 3068, 2923, 1619, 1572 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, DMSO)  $\delta$  11.82 (s, 1H), 8.06 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (dd,  $J$  = 11.2, 5.9 Hz, 2H), 7.53 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 7.46 (d,  $J$  = 3.4 Hz, 1H), 7.35 – 7.06 (m, 7H), 6.86 (s, 1H), 4.61 (s, 1H), 3.21 (s, 1H).

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, DMSO)  $\delta$  174.4, 162.7, 144.7, 143.7, 143.1, 139.6, 139.5, 131.7, 128.9, 128.4, 128.4, 127.4, 127.1, 126.4, 125.4, 123.1, 118.3, 115.0, 114.1, 34.1, 34.0.

**1,3-Di(furan-2-yl)-1,2-dihydroacridin-9(10H)-one (247).**

Prepared from ethyl-6-phenylamino-2,4-di-(furan-2-yl)-2,3-dihydrobenzoate (375 mg, 1.0 mmol). Yield: 303 mg, (92 %); pale yellow solid.

**Mp:** 282-283 °C.

**Elemental analysis (%)** calcd for  $C_{21}H_{15}NO_3$  ( $M = 329.35$ ): C, 76.58; H, 4.59; N, 4.25; found: C, 76.53; H, 4.62; N, 4.28.

**IR  $\nu_{\max}$**  (film): 3066, 2911, 1621, 1562  $cm^{-1}$ .

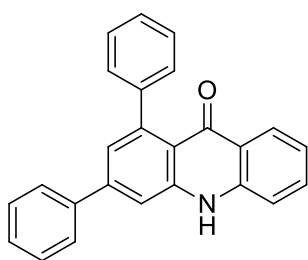
**$^1H$  NMR** (250 MHz, DMSO)  $\delta$  11.84 (s, 1H), 8.08 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.84 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.63 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.52 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.43 (s,  $J = 0.9$  Hz, 1H), 7.29 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.95 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1H), 6.84 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 6.62 (dd,  $J = 3.4$ , 1.8 Hz, 1H), 6.19 (dd,  $J = 3.1$ , 1.8 Hz, 1H), 5.76 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 4.62 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 3.16 (dd,  $J = 17.1$ , 1.1 Hz, 1H), 2.91 (ddd,  $J = 17.1$ , 8.0, 2.5 Hz, 1H).

**$^{13}C$  NMR** (63 MHz, DMSO)  $\delta$  173.8, 156.3, 152.2, 145.1, 143.5, 141.5, 139.3, 134.1, 131.4, 125.1, 125.0, 122.8, 118.0, 112.5, 112.5, 111.4, 111.4, 110.2, 105.1, 28.7, 28.2.

### 6.6.2. General procedure for the synthesis of 1,3-diaryl-acridin-9(10*H*)-ones.

A microwave tube containing a solution of the suitable 1,3-diaryl-1,2-dihydroacridin-9(10*H*)-one derivatives (0.5 mmol) in nitrobenzene (3 mL), was closed and placed in the cavity of a CEM Discover focused microwave oven. The reaction mixture was irradiated with microwave for 60 min., at 200 W and 200 °C. Then the reaction mixture was allowed to cool to room temperature and the solvent was evaporated under reduce pressure. The crude product was purified by cooling in an ice bath and then 3 mL of chloroform were added and the precipitate obtained was filtered to obtain the desired products. Only in the case of compound **249** purification by column chromatography on silica gel eluting with petroleum ether/EtOAc (7/3) was necessary. The spectral data of isolated compounds are listed below.

#### 1,3-Diphenylacridin-9(10*H*)-one (**248**).



Prepared from 1,3-diphenyl-1,2-dihydroacridin-9(10*H*)-one (175 mg, 0.5 mmol). Yield: 142 mg, (82 %); brown solid.

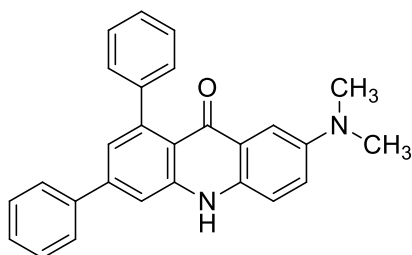
**Mp:** 333-334 °C.

**Elemental analysis (%)** calcd for  $C_{25}H_{17}NO$  ( $M = 347.41$ ): C, 86.43; H, 4.93; N, 4.03; found: C, 85.94; H, 5.03; N, 4.06.

**IR  $\nu_{\max}$**  (film): 3062, 2972, 1624, 1594  $cm^{-1}$ .

**$^1H$  NMR** (250 MHz, DMSO)  $\delta$  8.03 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.79 (d,  $J = 8.3$  Hz, 3H), 7.71 (t,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 7.58 – 7.45 (m, 4H), 7.33 (bs, 5H), 7.24 – 7.14 (m, 2H).

**$^{13}C$  NMR** (63 MHz, DMSO)  $\delta$  176.5, 144.1, 143.5, 143.1, 142.9, 140.4, 138.8, 133.3, 129.3, 128.7, 127.1, 126.3, 126.2, 123.2, 121.9, 121.0, 116.8, 116.6, 114.5.

**7-(Dimethylamino)-1,3-diphenylacridin-9(10H)-one (249).**

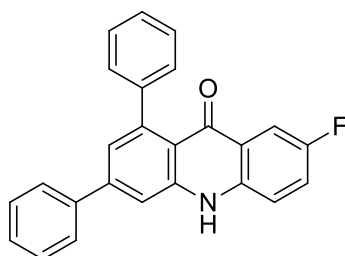
Prepared from 7-(dimethylamino)-1,3-diphenyl-1,2-dihydroacridin-9(10H)-one (196 mg, 0.5 mmol). Yield: 156 mg, (80 %); brown oil

**Elemental analysis** (%) calcd for  $C_{27}H_{22}N_2O$  ( $M=390.48$ ): C, 83.05; H, 5.68; N, 7.17; found: C, 82.95; H, 6.03; N, 7.15.

**IR**  $\nu_{max}$  (film): 2924, 2853, 1621, 1589  $cm^{-1}$ .

**$^1H$  NMR** (250 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.82 (s, 1H), 7.64 (dd,  $J = 7.9, 1.5$  Hz, 2H), 7.50 – 7.39 (m, 8H), 7.39 – 7.32 (m, 2H), 7.24 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 7.16 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.01 (dd,  $J = 8.8, 2.7$  Hz, 1H), 2.79 (s, 6H).

**$^{13}C$  NMR** (63 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  177.7, 144.9, 144.6, 144.0, 143.8, 141.8, 139.6, 133.2, 129.1, 128.5, 128.4, 127.5, 127.4, 126.6, 124.0, 123.9, 122.8, 117.5, 116.7, 114.3, 105.2, 31.3.

**7-Fluoro-1,3-diphenylacridin-9(10H)-one (250).**

Prepared from 7-fluoro-1,3-diphenyl-1,2-dihydroacridin-9(10H)-one (184 mg, 0.5 mmol). Yield: 155 mg, (85 %); pale yellow solid.

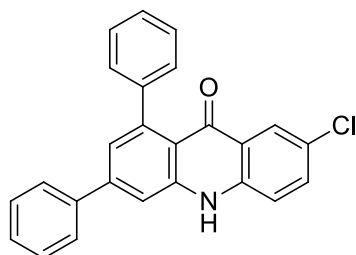
**Mp**: 320-321  $^{\circ}C$ .

**Elemental analysis** (%) calcd for  $C_{25}H_{16}FNO$  ( $M=365.40$ ): C, 82.18; H, 4.41; N, 3.83; found: C, 82.13; H, 4.47; N, 3.81.

**IR**  $\nu_{max}$  (film): 3238, 3100, 2969, 1625, 1594, 1563  $cm^{-1}$ .

**$^1H$  NMR** (250 MHz, DMSO)  $\delta$  11.93 (bs, 1H), 7.84 – 7.73 (m, 3H), 7.69 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.66 – 7.59 (m, 2H), 7.59 – 7.45 (m, 3H), 7.35 (bs, 5H), 7.19 (d,  $J = 0.8$  Hz, 1H).

**$^{13}C$  NMR** (63 MHz, DMSO)  $\delta$  175.7, 158.9, 155.1, 143.9, 143.6, 142.9, 142.8, 138.7, 137.2, 129.3, 128.7, 128.7, 127.2, 126.3, 123.4, 122.5, 122.4, 122.3, 121.9, 119.4, 115.7, 114.5, 110.3, 109.9.

**7-Chloro-1,3-diphenylacridin-9(10H)-one (251).**

Prepared from 7-chloro-1,3-diphenyl-1,2-dihydroacridin-9(10H)-one (192 mg, 0.5 mmol). Yield: 145 mg, (76 %); yellow solid.

**Mp**: 312-313  $^{\circ}C$ .

**Elemental analysis** (%) calcd for  $C_{25}H_{16}ClNO$  ( $M=375.74$ ): C, 81.18; H, 4.34; N, 3.81; found: C, 81.12; H, 4.38; N, 3.78.

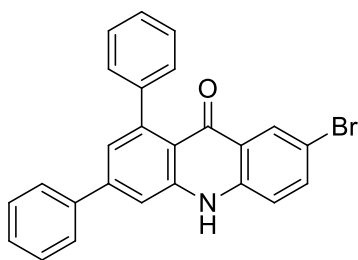
381.85): C, 78.63; H, 4.22; N, 3.67; found: C, 78.58; H, 4.26; N, 3.63.

**IR**  $\nu_{\max}$  (film): 3068, 2967, 1626, 1561  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR** (250 MHz, DMSO)  $\delta$  11.97 (s, 1H), 7.96 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.79 – 7.74 (m, 3H), 7.72 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 7.56 (dd,  $J = 7.9, 4.1$  Hz, 3H), 7.49 (dd,  $J = 8.0, 3.7$  Hz, 2H), 7.35 (s, 3H), 7.20 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (63 MHz, DMSO)  $\delta$  175.4, 144.1, 143.8, 142.8, 139.0, 138.7, 133.7, 133.3, 129.3, 128.8, 128.7, 127.2, 127.2, 126.4, 125.4, 125.1, 123.7, 122.7, 119.3, 116.4, 114.6.

### 7-Bromo-1,3-diphenylacridin-9(10H)-one (252).



Prepared from 7-bromo-1,3-diphenyl-1,2-dihydroacridin-9(10H)-one (214 mg, 0.5 mmol). Yield: 166 mg, (78 %); yellow solid.

**Mp**: 276-277  $^{\circ}\text{C}$ .

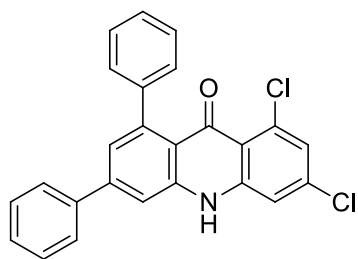
**Elemental analysis** (%) calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{16}\text{BrNO}$  ( $M = 426.30$ ): C, 70.43; H, 3.78; N, 3.29; found: C, 70.39; H, 3.73; N, 3.34.

**IR**  $\nu_{\max}$  (film): 3264, 3059, 2985, 1620, 1596  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR** (250 MHz, DMSO)  $\delta$  11.99 (s, 1H), 8.10 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.83 – 7.79 (m, 2H), 7.76 (d,  $J = 2.0$  Hz, 3H), 7.58 – 7.52 (m, 3H), 7.52 – 7.46 (m, 3H), 7.38 – 7.33 (m, 3H), 7.20 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (63 MHz, DMSO)  $\delta$  175.3, 144.1, 143.8, 142.8, 139.3, 138.7, 135.8, 129.3, 128.8, 128.7, 128.3, 127.2, 127.2, 127.1, 126.4, 123.7, 123.2, 119.5, 116.5, 114.6, 113.1.

### 6,8-Dichloro-1,3-diphenylacridin-9(10H)-one (253).



Prepared from 6,8-dichloro-1,3-diphenyl-1,2-dihydroacridin-9(10H)-one (209 mg, 0.5 mmol). Yield: 162 mg, (78 %); yellow solid.

**Mp**: 281-282  $^{\circ}\text{C}$ .

**Elemental analysis** (%) calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{NO}$  ( $M = 416.30$ ): C, 72.13; H, 3.63; N, 3.36; found: C, 72.09; H, 3.67; N, 3.31.

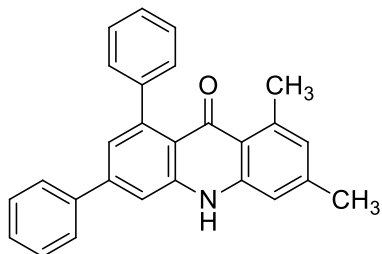
**IR**  $\nu_{\max}$  (film): 3279, 3060, 2923, 1620, 1595  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR** (250 MHz, DMSO)  $\delta$  11.61 (s, 1H), 9.68 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 7.75 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.57 – 7.43 (m, 3H), 7.39 – 7.22 (m, 6H), 7.09 (d,  $J = 0.8$  Hz, 1H), 6.51 (d,  $J = 1.0$  Hz, 1H), 6.10 (d,  $J = 1.0$  Hz, 1H).



**$^{13}\text{C}$  NMR** (63 MHz, DMSO)  $\delta$  179.2, 153.3, 143.7, 143.5, 143.4, 143.4, 141.9, 139.3, 138.7, 129.2, 128.7, 128.4, 127.2, 127.1, 126.2, 123.8, 117.4, 113.7, 106.0, 99.9, 98.9.

**6,8-Dimethyl-1,3-diphenylacridin-9(10*H*)-one (254).**



Prepared from 6,8-dimethyl-1,3-diphenyl-1,2-dihydroacridin-9(10*H*)-one (189 mg, 0.5 mmol). Yield: 150 mg, (80%); brown solid.

**Mp:** 286-287 °C.

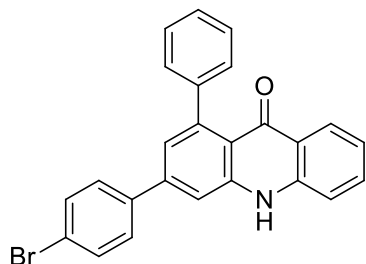
**Elemental analysis** (%) calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{NO}$  ( $M=375.46$ ): C, 86.37; H, 5.64; N, 3.73; found: C, 86.32; H, 5.68; N, 3.72.

**IR**  $\nu_{\text{max}}$  (film): 3021, 2962, 1593, 1534  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR** (250 MHz, DMSO)  $\delta$  11.42 (s, 1H), 7.76 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.58 – 7.42 (m, 3H), 7.34 (bs, 5H), 7.10 (s, 2H), 6.75 (s, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.37 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (63 MHz, DMSO)  $\delta$  178.7, 143.8, 143.3, 143.0, 142.3, 142.1, 142.1, 139.9, 139.0, 129.2, 128.5, 128.5, 127.3, 127.1, 126.1, 125.4, 123.0, 118.6, 118.2, 114.3, 113.7, 23.2, 21.3.

**3-(4-Bromophenyl)-1-phenylacridin-9(10*H*)-one (255).**



Prepared from 3-(4-bromophenyl)-1-phenyl-1,2-dihydroacridin-9(10*H*)-one (214 mg, 0.5 mmol). Yield: 179 mg, (84 %); yellow solid.

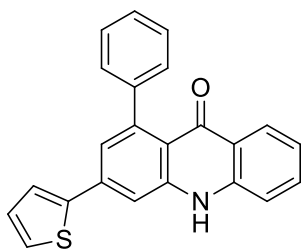
**Mp:** 326-327 °C.

**Elemental analysis** (%) calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{16}\text{BrNO}$  ( $M=426.30$ ): C, 70.43; H, 3.78; N, 3.29; found: C, 70.39; H, 3.82; N, 3.34.

**IR**  $\nu_{\text{max}}$  (film): 3090, 2984, 1624, 1570, 1533  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR** (250 MHz, DMSO)  $\delta$  11.80 (s, 1H), 8.03 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 7.81 – 7.63 (m, 6H), 7.52 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.41 – 7.29 (m, 5H), 7.20 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.16 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (63 MHz, DMSO)  $\delta$  176.8, 144.5, 143.3, 143.2, 142.5, 140.7, 138.3, 133.7, 132.5, 129.6, 129.0, 127.5, 126.6, 126.5, 123.3, 122.6, 122.3, 121.4, 117.2, 117.1, 114.8.

**1-Phenyl-3-(thiophen-2-yl)acridin-9(10H)-one (256).**

Prepared from 1-phenyl-3-(thiophen-2-yl)-1,2-dihydroacridin-9(10H)-one (178 mg, 0.5 mmol). Yield: 140 mg, (79 %); orange solid.

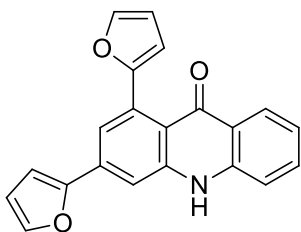
**Mp:** 301-302 °C.

**Elemental analysis** (%) calcd for C<sub>23</sub>H<sub>15</sub>NOS (M= 353.44): C, 78.16; H, 4.28; N, 3.96; found: C, 78.12; H, 4.24; N, 4.04.

**IR**  $\nu_{\text{max}}$  (film): 3057, 3007, 2922, 1673, 1592 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, DMSO)  $\delta$  11.76 (s, 1H), 8.01 (dd,  $J$  = 8.1, 1.1 Hz, 1H), 7.78 – 7.64 (m, 4H), 7.49 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.40 – 7.27 (m, 5H), 7.25 – 7.14 (m, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, DMSO)  $\delta$  176.2, 144.3, 142.9, 142.9, 141.7, 140.4, 136.8, 133.3, 129.0, 128.5, 127.8, 127.2, 126.3, 126.2, 125.9, 122.0, 121.5, 121.1, 116.8, 116.6, 112.5.

**1,3-Di(furan-2-yl)acridin-9(10H)-one (257).**

Prepared from 1,3-di(furan-2-yl)-1,2-dihydroacridin-9(10H)-one (165 mg, 0.5 mmol). Yield: 126 mg, (77 %); brown solid.

**Mp:** 195-196 °C.

**Elemental analysis** (%) calcd for C<sub>21</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub> (M= 327.33): C, 77.05; H, 4.00; N, 4.28; found: C, 77.11; H, 4.05; N, 4.32.

**IR**  $\nu_{\text{max}}$  (film): 3104, 2922, 1621, 1601 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  10.10 (s, 1H), 8.33 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (d,  $J$  = 1.4 Hz, 1H), 7.56 – 7.45 (m, 3H), 7.39 (dd,  $J$  = 14.7, 4.8 Hz, 3H), 7.11 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 6.69 (d,  $J$  = 3.3 Hz, 1H), 6.57 (d,  $J$  = 3.0 Hz, 1H), 6.47 – 6.38 (m, 2H).

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  177.7, 154.5, 152.2, 143.6, 142.7, 142.2, 140.2, 133.9, 133.3, 132.5, 127.1, 122.7, 121.8, 121.1, 117.6, 116.7, 112.3, 112.1, 111.1, 108.4, 108.2.



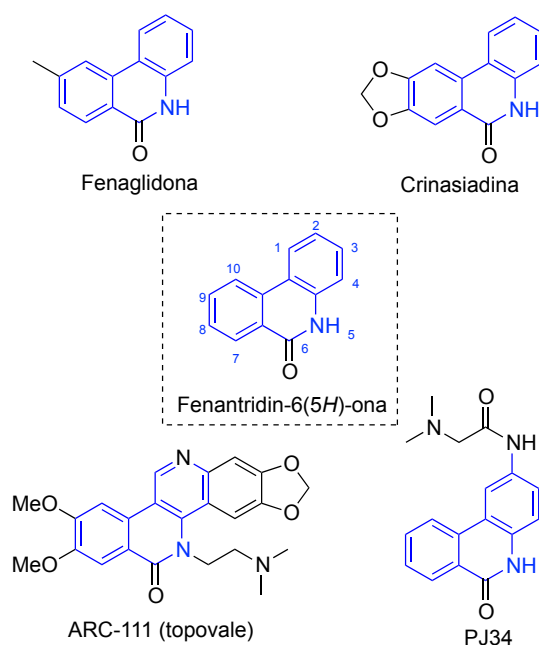
**7. Síntesis de fenantridin-6(5*H*)onas y  
quinolino[4,3,2-*kl*]acridinas**



## 7.1. Introducción a las fenantridin-6-onas

### 7.1.1. Importancia de los derivados de fenantridin-6-ona

Las fenantridin-6-onas son esqueletos heterocíclicos nitrogenados con gran relevancia desde el punto de vista biológico, siendo diversas las actividades biológicas encontradas, tanto para alcaloides de origen natural<sup>1</sup> como para compuestos de síntesis conteniendo esta estructura. Algunas de estas moléculas han demostrado ser potentes inhibidores de topoisomerasa I<sup>2</sup> y poli[ADP-ribosa] polimerasa 1 y 2 (PARP-1 y PARP-2), lo que indica su importancia potencial en el desarrollo de fármacos con actividad antitumoral.<sup>3</sup> Además, han presentado otros tipos de actividad biológica como agentes antimicobacterianos,<sup>4</sup> antiinflamatorios<sup>5</sup> y antivirales.<sup>6</sup> En la figura 1 se muestran algunos representantes de esta familia de compuestos que han mostrado actividad



**Figura 1.** Algunos derivados de fenantridin-6-ona de interés biológico

<sup>1</sup> a) F.; Aprile-Garcia, M.; Antunica-Noguerol, M. L.; Budzinski, A. Liberman, C.; Arzt, E. *Endocr. Connect.*, **2014**, 3, 1; b) Nasrabad, S. E.; Kuzhandaivel, A.; Mladinic, M.; Nistri, A.; *Cell. Mol. Neurobiol.*, **2011**, 31, 503. c) Jin, Z. *Nat. Prod. Rep.*, **2009**, 26, 363; d) Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.*, **1995**, 12, 465.

<sup>2</sup> a) Antony, S.; Agama, K. K.; Miao, Z.-H.; Takagi, K.; Mollie, H.; Wright, M. H., *Cancer Res.* **2007**, 67, 10397. b) Ruchelman, A. L.; Kerrigan, J. E.; Li, T.-K.; Zhou, N.; Liu, A.; Liu, L. F.; LaVoie, E. *J. Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12, 3731.

<sup>3</sup> a) Li, J.-H.; Serdyuk, L.; Ferraris, D. V.; Xiao, G.; Tays, K. L.; Kletzly, P. W.; Li, W.; Lautar, S.; Zhang, J.; Kalish, V. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, 11, 1687. b) Haikarainen, T.; Narwal, M.; Joensuu, P.; Lehtiö, L. *Med. Chem. Lett.* **2014**, 5, 18.

<sup>4</sup> Nagesh, H. N.; Suresh, N.; Naidu, K. M.; Arun, B.; Sridevi, J. P.; Sriramb, D.; Yogeewari, P.; Sekhar, K. V. G. C. *Eur. J. Med. Chem.*, **2014**, 74, 333.

<sup>5</sup> Chung, C.-Y.; Hwang, T.-L. Kuo, L.-M.; Kuo, W.-L.; Cheng, M.-J.; Wu, Y.-H.; Sung, P.-J.; Chung, M.-I.; Chen, J.-J. *Int. J. Mol. Sci.* **2013**, 14, 22395.

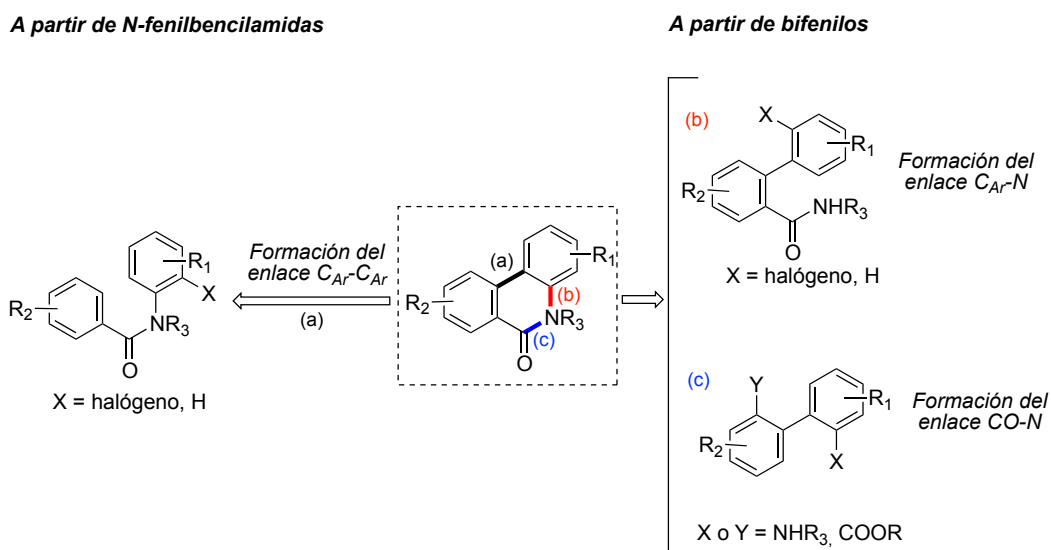
<sup>6</sup> a) Lin, S.-Y.; Liu, C.-L.; Chang, Y.-M.; Zhao, J.; Perlman, S.; Hou, M.-H. *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 2247. b) Patil, S.; Kamath, S.; Sánchez, T.; Neamati, N.; Schinazic, R. F.; Buolamwini, J. K.; *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, 15, 1212.

biológica significativa. Por otro lado, sus altos rendimientos cuánticos de fluorescencia, junto a su comportamiento como agentes intercalantes de ADN y ARN, asociado a su vez a la alta planaridad que presenta el esqueleto, han llevado a su aplicación en la detección de ácidos nucleicos en células vivas.<sup>7</sup>

### 7.1.2 Antecedentes sintéticos de fenentridin-6-onas

Los métodos más habitualmente empleados para la construcción del esqueleto heterocíclico de 6-fenantridonas implican la construcción del anillo lactámico central como etapa final. En función de los enlaces creados en este proceso, podemos distinguir dos tipos de metodologías (esquema 7.1):

- Métodos que generan un enlace C-C en las posiciones *orto* de ambos anillos aromáticos, mediante reacciones de acoplamiento oxidativo a partir de *N*-fenilbencilamidas o sus correspondientes haloderivados.
- Métodos que parten de bifenilos *o,o'*-disustituídos y generan un enlace C-N entre el nitrógeno de un grupo de benzamida y el carbono del otro anillo aromático, mediante el empleo de reacciones de acoplamiento, o bien un enlace C-N que da lugar a la estructura de lactama mediante reacciones de amidación intramolecular.



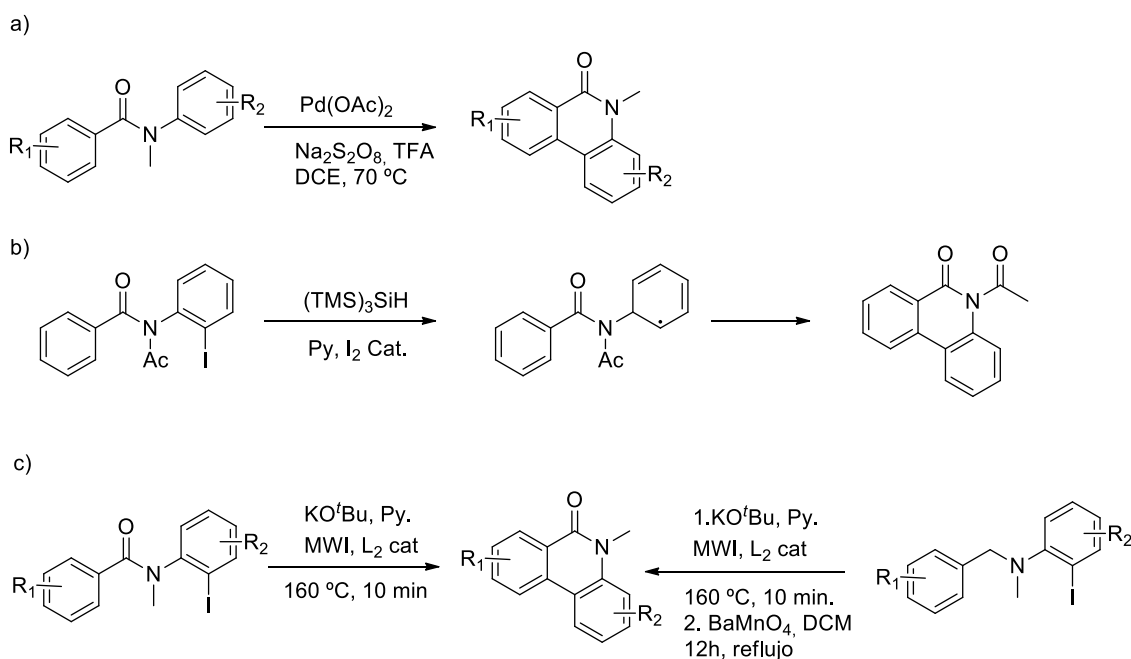
**Esquema 7.1:** Principales estrategias sintéticas para la síntesis de 6-fenantridonas

#### a) Síntesis de 6-fenantridonas a partir de *N*-fenilbencilamidas

La preparación de 6-fenantridonas a partir de benzamidas mediante reacciones de *orto*-arilación basadas en reacciones de acoplamiento cruzado ha sido ampliamente estudiado. En este apartado resaltaremos algunos de los procesos que hemos considerado más novedosos, por las condiciones o el diseño de reacción utilizados. Así, Dong y colaboradores, describen un proceso de arilación oxidativa a partir de *N*-

<sup>7</sup> Saneyoshi, H.; Ito, Y.; Abe, H.; *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 13632.

fenilbencilamidas sustituidas, en un proceso catalizado por paladio y persulfato sódico ( $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8$ ) como especie oxidante. De esta forma, logran la síntesis de una serie de seis *N*-metil-6-fenantridonas con buenos rendimientos, especialmente cuando el sustituyente en el anillo de benzamida es un grupo electrón-donador (esquema 7.2a).<sup>8</sup> Curran y Keller describen la síntesis de 6-fenantridonas mediante un proceso de ciclación de bencilamidas basado en la adición intramolecular de especies radicálicas generadas a partir de iodobenzenos (esquema 7.2b).<sup>9</sup> En un proceso similar catalizado por yoduro de samario y empleando HMPA, *i*-PrOH y LiBr como aditivos, Tanaka y colaboradores, realizan la síntesis de estos heterociclos con buenos rendimientos, aunque con baja regioselectión en el proceso de ciclación.<sup>10</sup> Finalmente, el proceso de ciclación vía radicales, también es posible sin el empleo de especies metálicas y usando *tert*-butoxido potásico como agente oxidante. Así, Charette y colaboradores han descrito la síntesis de 6-fenantridonas a partir de *N*-yodofenil-bencilamidas o bencilaminas en un proceso altamente regioselectivo, asistido por microondas (esquema 7.2c).<sup>11</sup>



**Esquema 7.2:** Principales síntesis de fenantridin-6-onas a partir de *N*-fenilbencilamidas

### b) Síntesis de 6-fenantridonas a partir de bifenilos

La síntesis del anillo central del esqueleto de fenantridona, a partir de compuestos con estructura de bifenilo, ha sido afrontada desde dos enfoques:

- Mediante la aminación intramolecular del anillo aromático en derivados de bifencilcarboxamida, sobre enlaces C-H o C-halógeno.
- Mediante reacciones de amidación o aminocarbonilación intramolecular.

8 C. Yeung, S.; Zhao, X.; Borduas, N.; Dong, V. M. *Chem. Sci.*, **2010**, *1*, 331.

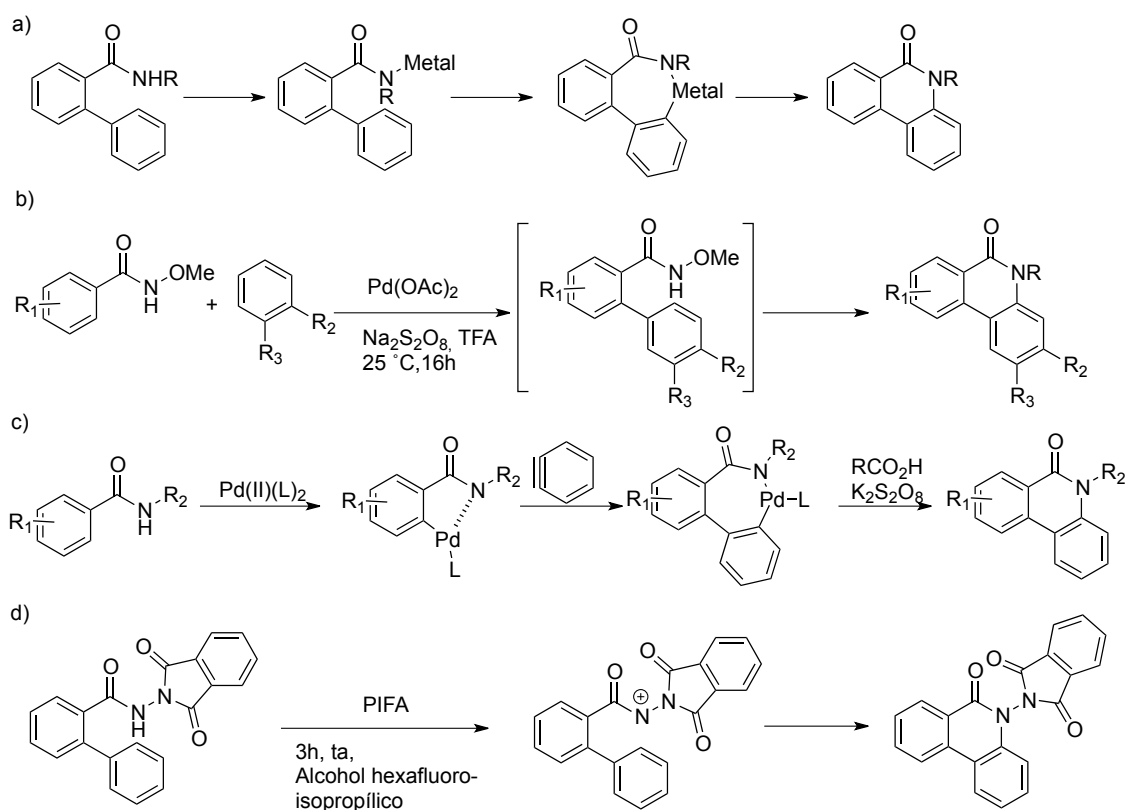
9 Curran, D. P.; Keller, A. I. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13706.

10 Iwasaki, H.; Eguchi, T.; Tsutsui, N.; Ohno, H.; Tanaka, T. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 714.5

<sup>11</sup> a) Roman, D. S.; Takahashi, Y.; Charette, A. B. *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 3242. b) Bhakuni, B. S.; Kumar, A.; Balkrishna, S. J.; Sheikh, J. A.; Konar, S.; Kumar, S. *Org. Lett.*, **2012**, *11*, 2838.



El proceso de aminación intermolecular de bencenos, tanto activados como no activados, se ha descrito mediante el empleo de diferentes catalizadores, tanto de paladio como de cobre (esquema 7.3a). Por ejemplo, Cheng y colaboradores describen la obtención de 6-fenantridonas a partir de *N*-metoxibenzamidas y bencenos sustituidos, en un proceso donde en primer lugar se genera el enlace C-C que da lugar al intermedio de tipo bifenilo, el cual, mediante la formación de un enlace C-N adicional, permite obtener el esqueleto tricíclico final (esquema 7.3b); esta estrategia también ha sido empleada por el grupo de Li, que utiliza yodobencenos como materiales de partida.<sup>12</sup> Jeganmohan y colaboradores detallan la síntesis de una serie de fenantridonas sustituidas a partir de benzamidas *N*-sustituidas y bencenos, en un proceso de ciclación oxidativa catalizado por especies de paladio II (esquema 7.3c).<sup>13</sup> Finalmente, destacaremos el empleo que hacen Kikugawa y colaboradores del PIFA, como agente de yodo hipervalente, para generar una especie reactiva de tipo catión nitrenio a partir de *N*-acilamidoftalimidas (esquema 7.3d).



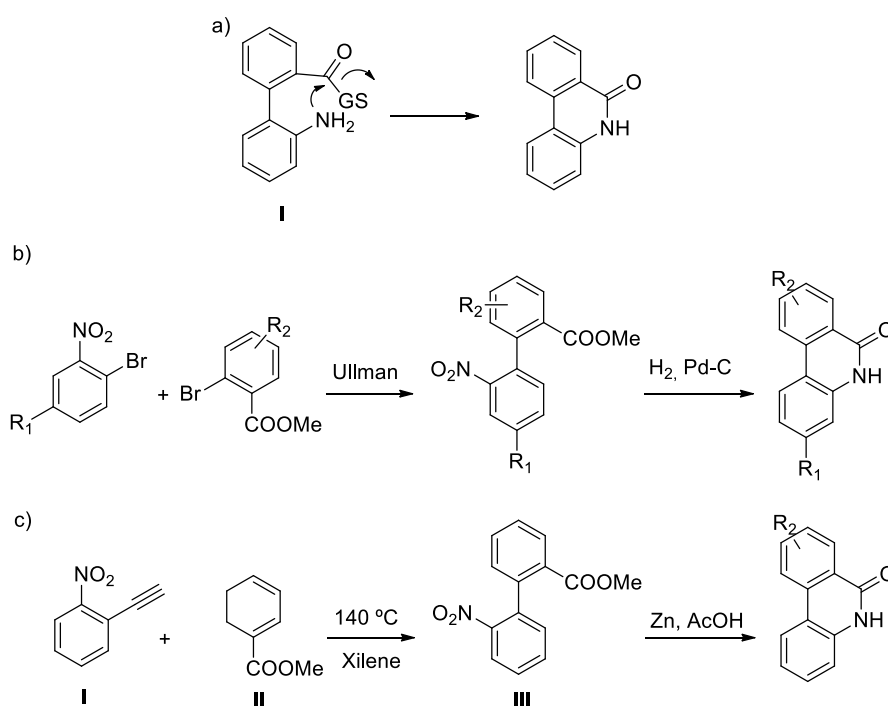
**Esquema 7.3:** Principales síntesis de fenantridin-6-onas a partir de bifenilos.

La obtención del anillo lactámico del esqueleto heterocíclico de las 6-fenantridonas a partir de derivados del ácido 2'-amino-(1,1'-bifenil)-2-carboxílico **I** mediante un proceso de reducción-ciclación constituye una de las metodologías más sencillas y efectivas para la síntesis de estos compuestos (esquema 7.4a). Sin embargo, la construcción de los compuestos de partida requeridos en esta metodología puede

<sup>12</sup> a) Karthikeyan, J.; Cheng, C.-H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9880. b) Wang, G.-W.; Yuan, T.-T.; Li, D.-D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1380.

<sup>13</sup> Pimparkar, S.; Jeganmohan, M. *Chem. Commun.*, **2014**, *50*, 12116.

resultar complicada, por lo que los ejemplos de su aplicación son relativamente escasos. Así, Banwell y colaboradores, mediante reacciones de acoplamiento tipo Ullmann catalizadas por especies de paladio (0), han sintetizado los precursores **I**, los cuales por reducción *in situ* del grupo nitro con hidrógeno y paladio sobre carbono como catalizador, conducen a la correspondiente fenantridin-6(5*H*)-ona en un proceso de ciclación intramolecular espontánea (esquema 7.4b).<sup>14</sup> Carter y colaboradores describieron la obtención de compuestos con estructura de bifenilo conteniendo un grupo nitro en posición *orto*, a través de reacciones de cicloadición del tipo Diels-Alder entre ciclohexadienos **I** y *orto*-nitro-fenilacilenos **II**. La funcionalización presente en algunos de los compuestos **III** así obtenidos permite obtener la fenantridin-6(5*H*)-ona, mediante un proceso de reducción-amidación intramolecular, la cual se realiza con Zn en ácido acético (esquema 7.4c).<sup>15</sup>



**Esquema 7.4:** Principales estrategias sintéticas basadas en procesos de reducción-amidación intramolecular

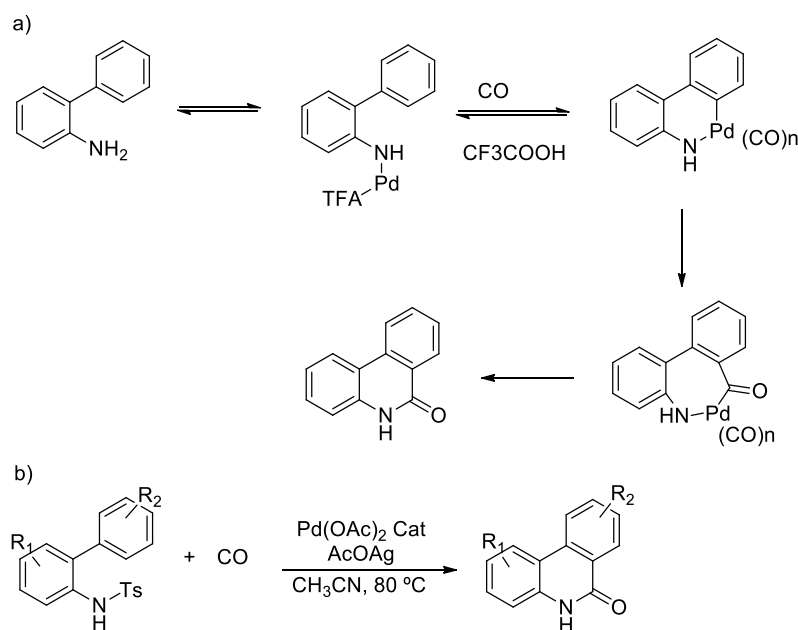
También se han empleado *orto*-bencilanilinas en la síntesis de estos sistemas heterocíclicos mediante reacciones de aminocarbonilación. Así, Zhu y colaboradores han descrito recientemente un eficiente método de síntesis para la formación de un anillo lactámico a partir de *orto*-arilanilinas, en presencia de Pd(TFA)<sub>2</sub> como catalizador y Cu(TFA)<sub>2</sub> como agente oxidante, en atmósfera de monóxido de carbono, mediante una reacción de carbonilación del anillo aromático, totalmente regioselectiva y dirigida por el grupo amino (esquema 7.5a).<sup>16</sup> Una estrategia similar ha permitido a Chuang y colaboradores obtener un gran número de compuestos conteniendo el esqueleto de fenantridin-6(5*H*)-ona, altamente sustituidos o fusionados con otros sistemas cíclicos,

<sup>14</sup> M. G.; Banwell, D. W.; Lupton, X.; Ma, J.; Renner, M. O. Sydnes. *Org. Lett.*, **2004**, 6, 2741

<sup>15</sup> Ashburn, B. O.; Carter, R. G.; Zakharov, L. N. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 7305.

<sup>16</sup> Liang, D.; Hu, Z.; Peng, J.; Huang, J.; Zhu, Q. *Chem. Commun.*, **2013**, 49, 173.

gracias al empleo de acetato de plata como agente oxidante y acetato de paladio II como catalizador, en condiciones suaves de reacción, a partir de *orto*-arilanilinas *N*-tosiladas (esquema 7.5b).<sup>17</sup>



**Esquema 7.5:** Principales estrategias sintéticas basadas en reacciones de *N*-carbonilación intramolecular

## 7.2. Introducción a las quinolino[4,3,2-*kl*]acridinas

### 7.2.1 Importancia de los sistemas de quinolino[4,3,2-*kl*]acridina

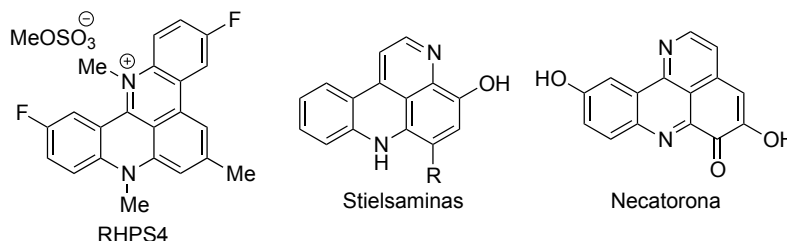
Los telómeros son estructuras protectoras del material genético que están localizadas en el extremo de los cromosomas. El mantenimiento de una longitud mínima de los telómeros es esencial para asegurar la multiplicación y propagación de las células, de tal modo que dichos telómeros son importantes en procesos relacionados con el cáncer y con el envejecimiento. La telomerasa es la enzima encargada de mantener y reparar los telómeros en las células adultas, así como en la mayoría de los tumores humanos. De esta forma, la telomerasa se ha convertido en una importante diana terapéutica contra el cáncer.<sup>18</sup> En los últimos años, algunas quinoacridinas, como RHPS4, que actúan como inhibidores de telomerasa,<sup>19</sup> se han mostrado como efectivos agentes antitumorales. Algunos productos naturales antitumorales derivados de piridoacridina, como las

<sup>17</sup> Rajeshkumar, V.; Lee, T.-H.; Chuang, S.-C. *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 1468.

<sup>18</sup> a) Cech, T. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 34; b) Kelland, L. R. *Eur. J. Cancer*, **2005**, *41*, 971. c) Negrutskaya, V. V.; Dubey, L. V.; Ilchenko, M. M.; Dubey, I. Ya. *Biopolymers and Cell*, **2013**, *K*, 169. d) Sekaran, V.; Soares, J.; Jarstfer, M. B. *Journal of Medicinal Chemistry*, **2014**, *57*, 521. e) Giancola, C.; Pagano, B. *Topics in Current Chemistry*, **2013**, *330* (Quadruplex Nucleic Acids), 211.

<sup>19</sup> E.; Salvati, C.; Leonetti, A.; Rizzo, M.; Scarsella, M.; Mottolise, R.; Galati, I.; Sperduti, M. F.G.; Stevens, M.; D'Incalci, M.; Blasco, G.; Chiorino, S.; Bauwens, B.; Horard, E.; Gilson, A.; Stoppacciaro, G.; Zupi, A.; Biroccio. *J Clin Invest.* **2007**, *117*, 3236

stielsaminas, aisladas del ascidio *Eusynstyela latericius*, y la necatorona, procedente de la seta *Lactarius necator*, pueden considerarse como análogos simplificados de estos inhibidores de telomerasa (Figura 7.2).



**Figura 7.2:** Algunas acridinas policíclicas antitumorales

### 7.2.2. Antecedentes sintéticos de quinolino[4,3,2-*k*]acridinas

Gdaniec y colaboradores describieron en 1988 la primera síntesis del sistema de quinoacridina, en el cual en primer lugar se genera la especie dímera **I**, mediante un proceso en cascada de apertura del anillo heterocíclico y cierre de anillo, por calentamiento en etanol y en presencia de cantidades estequiométricas de piperidina, conduce al sistema pentacíclico de quinoacridina (esquema 7.6a).<sup>20</sup> Esta metodología también ha sido empleada por otros autores,<sup>21</sup> aunque la baja versatilidad impuesta por el proceso de dimerización a la hora de obtener esqueletos polisustituídos y los bajos rendimientos obtenidos, han generado el desarrollo de nuevas metodologías sintéticas. Así, probablemente la estrategia más empleada, para la síntesis de quinoacridinas es la basada en la reacción de Graebe-Ullman para la síntesis de carbazoles.<sup>22</sup> De esta forma a partir del intermedio **II**, mediante descomposición térmica del fragmento de triazol con **III** como intermedio, se obtiene la especie dipolar **IV**, que por ciclación acompañada de pérdida de nitrógeno molecular rinde el sistema pentacíclico (esquema 7.6b).<sup>23</sup> Dada la alta temperatura necesaria para llevar a cabo la reacción de descomposición del anillo de triazol, se han descrito algunas variaciones de esta secuencia, donde la reacción se realiza vía radicalaria, pudiendo ser inducida en condiciones fotoquímicas o a través de especies generadoras de radicales.<sup>24</sup> Una alternativa al uso de triazoles, que presenta condiciones más suaves de reacción, es la ciclación en condiciones radicalarias de 9-(2-iodoanilín)-acridinas **V** (esquema 7.6c), la

<sup>20</sup> Oszczapowicz, J.; Jaroszevska-Manaja, J.; Ciszak, E.; Gdaniec, M. *Tetrahedron*, **1988**, 44, 6645.

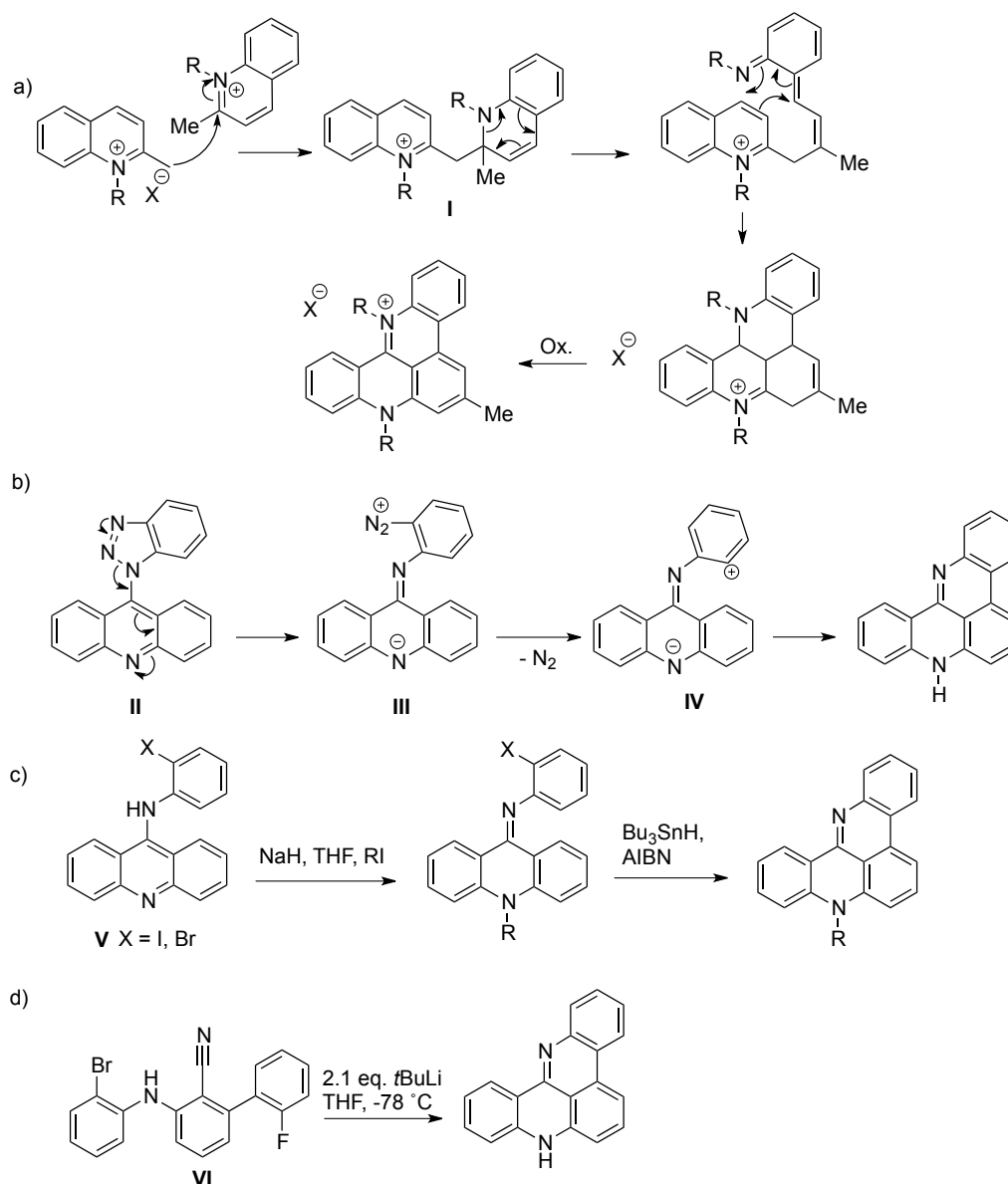
<sup>21</sup> Heald, R. A.; Modi, C.; Cookson, J. C.; Hutchinson, I.; Laughton, C. A.; Gowan, S. M.; Kelland, L. R.; Stevens, M. F. G. *J. Med. Chem.*, **2002**, 45, 590.

<sup>22</sup> Graebe, C.; Ullmann, F. *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1896**, 291, 16.

<sup>23</sup> a) Hagan, D. J.; Giménez-Arnau, E.; Schwalbe, C. H.; Stevens, M. F. G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1997, 2739. b) Hutchinson, I.; McCarroll, A. J.; Heald, R. A.; Stevens, M. F. G. *Org. Biomol. Chem.*, **2004**, 2, 220.

<sup>24</sup> a) Mitchell, G.; Rees, C. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1987**, 403. b) Ellis, M. J.; Stevens, M. F. G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **2001**, 3180.

cual fue descrita por Stevens y colaboradores.<sup>25</sup> Finalmente, Kristensen y colaboradores, han descrito una nueva aproximación sintética basada en una reacción de ciclación dominó aniónica que se inicia por adición de *tert*-butillitio a la *N*-arildifenilamina **VI**. Esta estrategia está limitada por la dificultad que presenta la síntesis de los productos de partida, por lo que no ha sido desarrollada, habiéndose descrito únicamente su aplicación al esqueleto no sustituido de quinoacridina (esquema 7.6d).<sup>26</sup>



**Esquema 7.6:** Estrategias sintéticas de quinolino[4,3,2-kl]acridina.

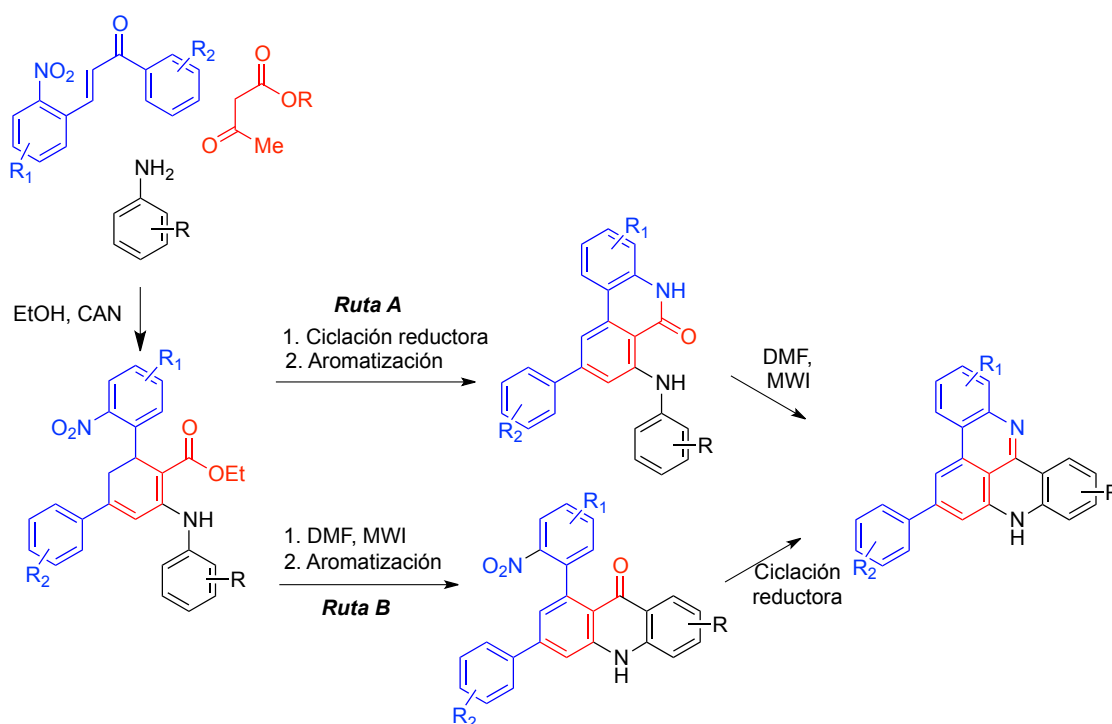
<sup>25</sup> Hagan, D. J.; Giménez-Arnau, E.; Schwalbe, C. H.; Stevens, M. F. G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1997**, 2739.

<sup>26</sup> Kristensen, J. L.; Vedsø, P.; Begtrup, M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4091.

### 7.3. Objetivos

1. Dada la versatilidad de la metodología previamente desarrollada para la construcción de esqueletos *m*-terfenílicos, nos propusimos estudiar el empleo de los 2,4-diaryl-2,3-dihidroantranilatos que presentaban un grupo nitro en la posición *orto* del anillo de benceno de la posición 2 para la síntesis de fenantridin-6(5*H*)-onas sustituidas en condiciones de ciclación reductora.

2. Desarrollar un método efectivo y versátil de síntesis del sistema heterocíclico de quinolino[4,3,2-*kl*]acridina a partir de los esqueletos con estructura *m*-terfenílica, mediante el empleo de anilinas y *orto*-nitrochalconas en la reacción multicomponente. Para ello planteamos dos posibles estrategias sintéticas, en la ruta A se sintetizaría previamente el esqueleto de fenantridinona y posteriormente se estudiaría la ciclación. En la ruta B se partiría de los esqueletos de acridona sintetizados en el capítulo anterior, estudiándose su ciclación reductora (esquema 7.7).

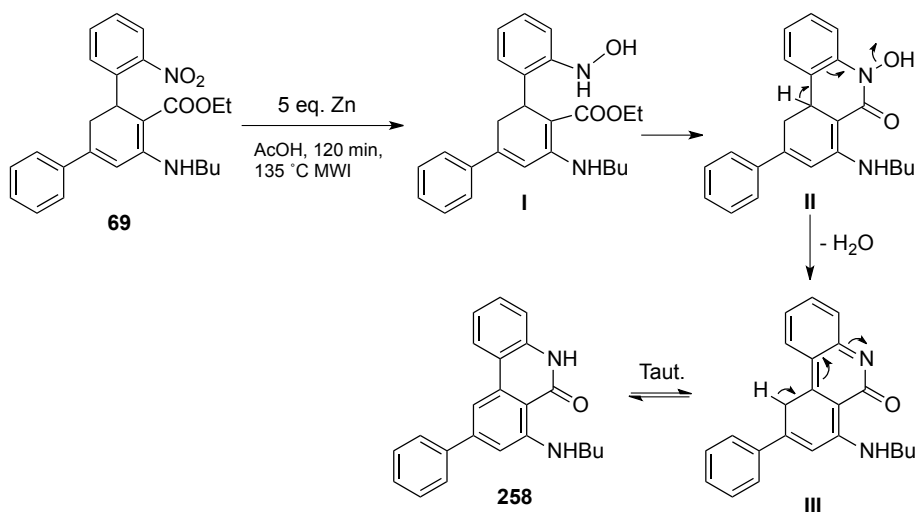


**Esquema 7.7:** Esquema sintético propuesto para la síntesis de fenantridin-6(5*H*)-onas y quinoacridinas

### 7.4 Resultados

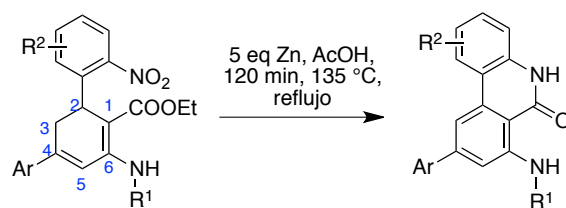
El estudio de la reacción de ciclación reductora para la obtención del esqueleto de fenantridin-6(5*H*)-ona, se realizó sobre el compuesto **69** como modelo. Para ello, seleccionamos zinc como agente reductor del grupo nitro, en las condiciones descritas por Carter y colaboradores.<sup>16</sup> Tras el estudio de distintos tiempos y temperaturas de reacción, se encontraron los mejores resultados cuando la mezcla de reacción se calentó a reflujo, durante 120 min y en ácido acético como disolvente, condiciones que

proporcionaron **258** con un 88 % de rendimiento (tabla 7.1, entrada 1). La obtención del compuesto aromático **258** puede ser explicada mediante la formación de un primer intermedio derivado de hidroxilamina **I**, el cual cicla en el seno de la reacción para formar el derivado de N-hidroxilactama **II**, que por deshidratación conduce a **III**, cuya tautomería proporciona **258** (esquema 7.8).





**Esquema 7.8:** Propuesta de mecanismo para la reacción de ciclación reductora-aromatización.

Ante los buenos resultados obtenidos, decidimos aplicar las condiciones encontradas a la síntesis de compuestos N-aryl sustituidos, los cuales podrían ser precursores de las quinoacridinas a través de la secuencia previamente planteada en el esquema 7.7. Así, a partir del compuesto **99** se obtuvo el N-fenil derivado del esqueleto de fenantridona **259** con un 91% de rendimiento (tabla 7.1, entrada 2). Estudiando la influencia del sustituyente en los distintos anillos aromáticos de nuestro esqueleto, pudimos comprobar que la presencia de grupos donadores en posición para del anillo aromático de tipo anilina (R<sup>1</sup>) conducía a buenos rendimientos en todos los casos (entradas 3-7), incluyendo los casos en que el arilo en C-4 era un heterociclo como tiofeno o furano. Cuando el sustituyente en R<sup>1</sup> era electrón atrayente, como el flúor, el rendimiento de la reacción decreció levemente a un 87% (entrada 8). Por otro lado, se comprobó que la presencia de un grupo donador sobre el anillo aromático de la posición 2, que contiene el grupo nitro, no condujo a incrementos significativos en el rendimiento de la reacción (entrada 4). Por último, se varió el sustituyente en el grupo arilo de la posición 4 (entradas 9-11). En uno de los casos (entrada 9), el compuesto de partida contenía en este anillo un grupo 4-NO<sub>2</sub>, el cual se redujo en el transcurso de la reacción.



**Tabla 1:** Síntesis de 7-amino-9-arilfenantridin-6-onas

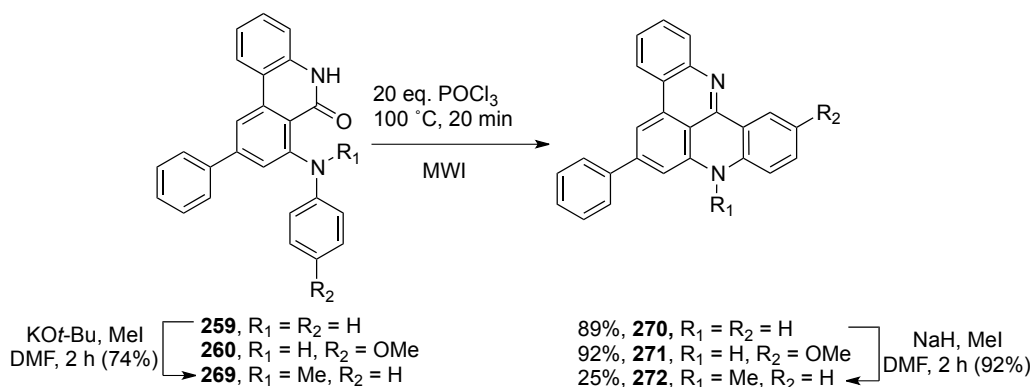
Entrada	R <sub>1</sub>	Ar	R <sub>2</sub>	Compuesto	Rendimiento, %
1	Bu	Ph	Ph	<b>258</b>	88
2	Ph	Ph	Ph	<b>259</b>	91
3	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	Ph	<b>260</b>	90
4	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	4-5-(MeO) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	<b>261</b>	93
5	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>		Ph	<b>262</b>	89
6	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>		Ph	<b>263</b>	90
7	4-N(Me) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	Ph	<b>264</b>	92
8	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	Ph	<b>265</b>	87
9	Ph	4-H <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	<b>266</b>	88
10	Ph	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	<b>267</b>	91
11	Ph	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	<b>268</b>	94

Por último, estudiamos las condiciones de reacción para la obtención de esqueletos de quinolino[4,3,2-*kl*]acridina a partir de nuestras fenantridonas. Para ello, seleccionamos la síntesis de Bischler-Napieralski de isoquinolinas,<sup>27</sup> una reacción que ha sido recientemente descrita mediante irradiación por microondas.<sup>28</sup> Partiendo de la 9-fenil-7-(fenilamino)-fenantridin-6(5*H*)-ona **259**, y tras el estudio sistemático de distintos tiempos y temperaturas de reacción se encontraron los mejores resultados cuando una mezcla de **259** y 20 equivalentes de POCl<sub>3</sub> se calentó por irradiación con microondas durante 20 min a 100 °C, proporcionando el compuesto **270** con un rendimiento del 89%. En las mismas condiciones, **260** se transformó en **271** (92%). Sin embargo, cuando la reacción se ensayó sobre el compuesto N-metilado **269**, el cual se obtiene por tratamiento de **259** con yoduro de metilo, y terbutóxido potásico como base, se obtuvo el compuesto **272** con un rendimiento de tan solo un 25%, lo que puede ser explicado por el efecto estérico del grupo metilo en los equilibrios conformacionales del compuesto de partida. Afortunadamente, fue posible lograr un acceso mucho más eficiente a **272** por metilación de **270** con yoduro de metilo, en este caso en presencia de hidruro sódico (esquema 7.9).

<sup>27</sup> Bischler, A.; Napieralski, B. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1893**, 26, 1903.

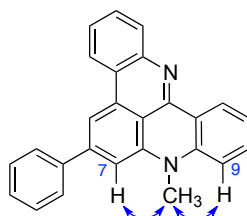
<sup>28</sup> Awuah, E.; Capretta, A. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 5627.



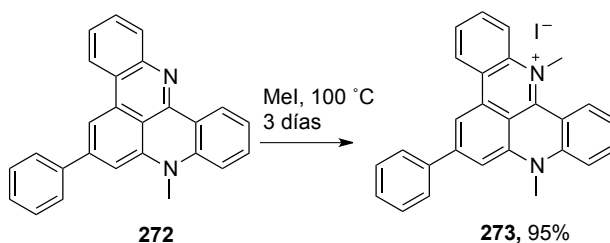


**Esquema 7.9:** Síntesis de quinoacridinas y sus derivados *N*-sustituídos

La metilación regioselectiva del nitrógeno acridínico se demostró mediante un experimento NOESY, que demostró la proximidad espacial del metilo a los protones 7 y 9:



Finalmente, dado que algunos autores han demostrado una mayor afinidad de las sales cuaternarias de quinolino[4,3,2-*kl*]acridinio por la estructura del cuádruplex de ADN,<sup>29</sup> decidimos realizar la metilación del átomo de nitrógeno presente en el fragmento de quinolina de **272**, lo cual se logró por tratamiento prolongado con yoduro de metilo a 100 °C en un tubo cerrado<sup>30</sup> y proporcionó el compuesto **273** con un 95% de rendimiento (esquema 7.11). Resultó fallido un intento de acortar este tiempo de reacción por irradiación con microondas.



**Esquema 7.10:** *N*-alquilación del compuesto **272**

<sup>29</sup> a) Heald, R. A.; Modi, C.; Cookson, J. C.; Hutchinson, I.; Laughton, C. A.; Gowan, S. M.; Kelland, L. R.; Stevens, M. F. G. *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 590. b) Gavathiotis, E.; Heald, R. A.; Stevens, M. F. G.; Searle, M. S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, 40, 4749. c) Gavathiotis, E.; Heald, R. A.; Stevens, M. F. G.; Searle, M. S. *J. Mol. Biol.* **2003**, 334, 25.

<sup>30</sup> Heald, R. A.; Stevens, M. F. G. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 3377.

## 7.5. Estudios de actividad biológica

Los derivados de fenantridin-6(5*H*)-ona descritos en este capítulo están siendo estudiados en la actualidad mediante técnicas de *virtual screening* por el grupo de la Dra. Maria Angela Agamennone, en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Chieti. Los derivados de quinolino[4,3,2-*kl*]acridina están siendo investigados en relación con su interacción con estructuras de DNA quadruplex y como inhibidores de telomerasas en el grupo de la profesora Claudia Sissi, en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Padua.

## 7.6. Conclusiones

Los resultados obtenidos muestran que los esqueletos de 3-(2'-nitrofenil)-5-fenil-3,4-dihidroantranilatos pueden ser empleados para la obtención de fenantridin-6(5*H*)-ona no sustituidas en el nitrógeno lactámico. La ruta consta de solamente dos pasos a partir de materiales comerciales sencillos y supone el acoplamiento de la reacción multicomponente descrita en el capítulo 3 con un proceso dominó de ciclación reductora-deshidratación, suponiendo una aproximación muy eficaz a este tipo de heterociclos que transcurre con rendimientos globales en torno al 70%. En el proceso se generan dos enlaces C-C y dos enlaces C-N, con eliminación agua y etanol como únicos subproductos. Además, la secuencia presenta un alto grado de economía atómica (EA = 76%).<sup>31</sup>

Algunas fenantridonas portadoras de sustituyentes arilamino en la posición 7 han sido transformados en los correspondientes derivados de quinolino[4,3,2-*kl*]acridina de forma efectiva. De esta forma, hemos desarrollado un nuevo método de síntesis de dichos sistemas heterocíclicos, a partir de fenantridonas. La metodología desarrollada es muy adecuada para la generación de diversidad molecular, ya que en principio que nueve de los once átomos de carbono presentes en el esqueleto pentacíclico, junto con los dos átomos de nitrógeno contenidos en dicho esqueleto, son susceptibles de ser sustituidos.

---

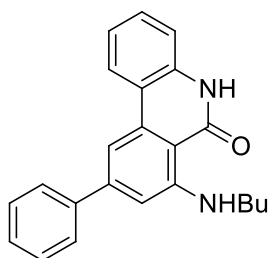
<sup>31</sup> a) Trost, B. M. *Science*, **1991**, 254, 1471. b) Trost, B. M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1995**, 34, 259.

## 7.7. Parte experimental

### 7.7.1. General procedure for the synthesis of phenanthridin-6(5H)-ones

To a solution of the suitable 2-(*o*-nitrophenyl) anthranilate ester (2.0 mmol) in acetic acid (20 ml), was added zinc chloride. The reaction mixture was then refluxed for 2 hours and after completion the resulting mixture was filtered over a pad of Celite and rinsed with acetic acid. The solvent was removed under reduce pressure and the crude was diluted with ethyl acetate and then was washed with saturated sodium bicarbonate solution (2 x 5 ml), with brine (5 ml). The solvent was evaporated under vacuum. Then the oily crude was diluted in ethanol (5 ml) and poured into water where the formation of the precipitate is observed instantly. The residue obtained after filtration does not need purification and is used directly in the next reaction.

#### 7-(Butylamino)-9-phenylphenanthridin-6(5H)-one (258).



Prepared from ethyl 6-butylamino-2-(2-nitrophenyl)-4-phenyl-2,3-dihydrobenzoate **69** (210 mg, 0.5 mmol). Yield: 151 mg, (88 %); pale yellow solid.

**Mp:** 255-256 °C.

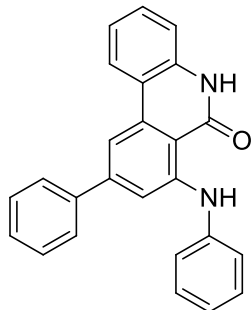
**Elemental analysis (%)** calcd for C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O (M= 342.43): C, 80.67; H, 6.48; N, 8.18; found: C, 80.72; H, 6.51; N, 8.23.

IR  $\nu_{\max}$  (film): 3171, 2950, 1642 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, DMSO)  $\delta$  9.46 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H), 8.42 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.57 – 7.40 (m, 4H), 7.31 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 3.31 – 3.24 (m, 2H), 1.75 – 1.61 (m, 2H), 1.56 – 1.38 (m, 2H), 0.96 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, DMSO)  $\delta$  164.2, 151.8, 145.4, 140.3, 136.9, 136.5, 129.5, 128.9, 128.3, 127.4, 124.0, 122.2, 118.3, 115.7, 106.9, 106.2, 106.1, 41.9, 30.7, 20.0, 13.8.

#### 9-Phenyl-7-(phenylamino)phenanthridin-6(5H)-one (259).



Prepared from ethyl-6-phenylamino-2-(2-nitrophenyl)-4-phenyl-2,3-dihydrobenzoate **99** (881 mg, 2.0 mmol). Yield: 660 mg, (91 %); yellow solid.

**Mp:** 267-268 °C.

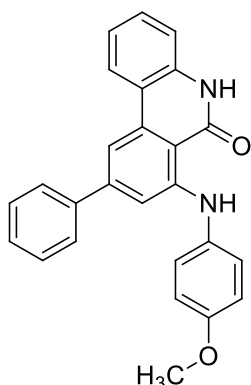
**Elemental analysis (%)** calcd for C<sub>25</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O (M= 362.42): C, 82.85; H, 5.01; N, 7.73; found: C, 82.81; H, 5.06; N, 7.76.

IR  $\nu_{\max}$  (film): 2960, 2916, 2849, 1650, 1590 cm<sup>-1</sup>.

**$^1\text{H}$  NMR** (250 MHz, DMSO)  $\delta$  11.71 (s, 1H), 11.49 (s, 1H), 8.50 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.75 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 2H), 7.55 – 7.34 (m, 11H), 7.26 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 7.16 – 7.06 (m, 1H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (63 MHz, DMSO)  $\delta$  164.2, 148.3, 145.2, 140.5, 139.9, 137.2, 136.3, 129.9, 129.8, 129.1, 128.5, 127.3, 124.2, 123.5, 122.6, 121.9, 118.1, 115.9, 109.3, 108.5, 108.4.

**7-((4-Methoxyphenyl)amino)-9-phenylphenanthridin-6(5H)-one (260).**



Prepared from ethyl 6-(4-methoxyphenyl)-amino-2-(2-nitrophenyl)-4-phenyl-2,3-dihydrobenzoate **101** (941 mg, 2.0 mmol). Yield: 706 mg, (90 %); yellow solid.

**Mp:** 235-236 °C.

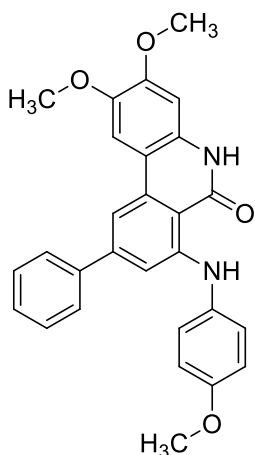
**Elemental analysis** (%) calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$  ( $M$  = 392.45): C, 79.57; H, 5.14; N, 7.14; found: C, 79.62; H, 5.17; N, 7.11.

**IR**  $\nu_{\text{max}}$  (film): 2938, 2986, 1676, 1609, 1554  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR** (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.93 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.27 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.73 (d,  $J$  = 1.3 Hz, 1H), 7.63 (dd,  $J$  = 8.1, 1.5 Hz, 2H), 7.52 – 7.40 (m, 4H), 7.35 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 2H), 7.26 (d,  $J$  = 1.4 Hz, 1H), 7.18 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 6.99 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165.0, 156.9, 151.1, 146.6, 141.2, 137.3, 135.7, 133.6, 129.7, 128.9, 128.3, 127.6, 126.3, 123.8, 123.1, 119.5, 115.8, 114.9, 109.3, 108.7, 55.7.

**2,3-Dimethoxy-7-((4-methoxyphenyl)amino)-9-phenylphenanthridin-6(5H)-one (261).**



Prepared from ethyl-6-(4-methoxyphenyl)-amino-2-(2-nitro-4,5-dimethoxyphenyl)-4-phenyl-2,3-dihydrobenzoate **104** (1061 mg, 2.0 mmol). Yield: 842 mg, (93 %); yellow solid.

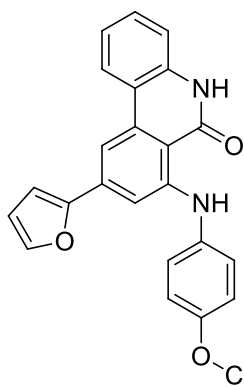
**Mp:** 247-248 °C.

**Elemental analysis** (%) calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$  ( $M$  = 452.50): C, 74.32; H, 5.35; N, 6.19; found: C, 74.28; H, 5.36; N, 6.23.

**IR**  $\nu_{\text{max}}$  (film): 2933, 2830, 1656, 1542  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR** (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.46 (s, 1H), 11.29 (s, 1H), 7.78 (d,  $J$  = 9.9 Hz, 2H), 7.69 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 2H), 7.54 – 7.38 (m, 3H), 7.31 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.99 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 2H), 6.93 (s, 1H), 3.91 (s,  $J$  = 5.3 Hz, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.77 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (63 MHz, DMSO)  $\delta$  164.0, 156.0, 151.1, 149.8, 145.3, 145.2, 140.3, 137.3, 133.2, 131.2, 128.9, 128.2, 127.3, 125.0, 114.9, 110.7, 108.1, 107.0, 106.6, 106.1, 98.6, 56.3, 55.5, 55.2.

**9-(Furan-2-yl)-7-((4-methoxyphenyl)amino)phenanthridin-6(5H)-one (262).**

Prepared from ethyl-6-(4-methoxyphenyl)-amino-2-(2-nitrophenyl)-4-(furan-2-yl)-2,3-dihydrobenzoate **105** (921 mg, 2.0 mmol). Yield: 681 mg, (89 %); yellow solid.

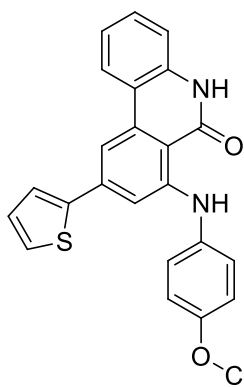
**Mp:** 255-256 °C.

**Elemental analysis** (%) calcd for C<sub>24</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (M= 382.41): C, 75.38; H, 4.74; N, 7.33; found: C, 75.42; H, 4.78; N, 7.35.

IR  $\nu_{\max}$  (film): 2951, 2922, 1650, 1612 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, DMSO)  $\delta$  11.59 (s, 1H), 11.19 (s,  $J$  = 11.6 Hz, 1H), 8.46 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.50 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 2H), 7.39 – 7.21 (m, 7H), 7.03 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 6.65 (dd,  $J$  = 3.3, 1.7 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, DMSO)  $\delta$  164.1, 156.4, 152.4, 144.0, 136.4, 134.5, 132.8, 129.9, 125.6, 124.1, 122.4, 118.0, 115.9, 115.0, 112.4, 108.7, 107.4, 104.9, 104.9, 103.6, 96.6, 55.3.

**7-((4-Methoxyphenyl)amino)-9-(thiophen-2-yl)phenanthridin-6(5H)-one (263).**

Prepared from ethyl-6-(4-methoxyphenyl)-amino-2-(2-nitrophenyl)-4-(thiophen-2-yl)-2,3-dihydrobenzoate **106** (953 mg, 2.0 mmol). Yield: 717 mg, (90 %); yellow solid.

**Mp:** 239-240 °C.

**Elemental analysis** (%) calcd for C<sub>24</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S (M= 398.48): C, 72.34; H, 4.55; N, 7.03; found: C, 72.32; H, 4.57; N, 7.06.

IR  $\nu_{\max}$  (film): 2925, 2852, 1650, 1610 cm<sup>-1</sup>.

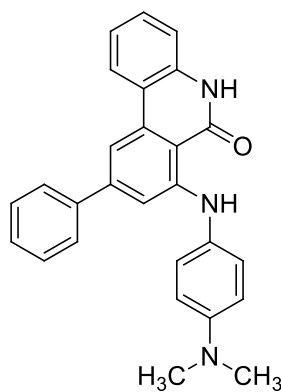
**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, DMSO)  $\delta$  11.62 (s, 1H), 11.19 (s, 1H), 8.46 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 7.94 (s,  $J$  = 1.0 Hz, 1H), 7.74 (dd,  $J$  = 3.7, 1.0 Hz, 1H), 7.62 (dd,  $J$  = 5.0, 1.0 Hz, 1H), 7.50 (t,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.38 – 7.23 (m, 5H), 7.21 – 7.14 (m, 2H), 7.02 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, DMSO)  $\delta$  164.0, 156.3, 150.0, 142.8, 138.3, 137.4, 136.4, 132.8, 130.0, 128.8, 127.2, 125.8, 125.3, 124.1, 122.5, 117.9, 115.9, 115.0, 107.7, 106.5, 106.1, 55.3.

**7-((4-(Dimethylamino)phenyl)amino)-9-phenylphenanthridin-6(5H)-one (264).**

Prepared from ethyl 6-(4-dimethylaminophenyl)amino-2-(2-nitrophenyl)-4-phenyl-2,3-dihydrobenzoate **102** (967 mg, 2.0 mmol). Yield: 746 mg, (92 %); yellow solid.

**Mp:** 269-270 °C.



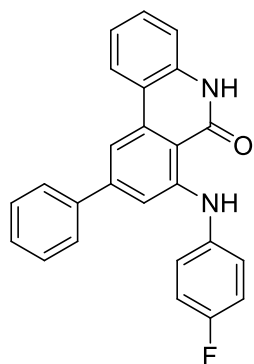
**Elemental analysis (%)** calcd for  $C_{27}H_{23}N_3O$  ( $M = 405.49$ ): C, 79.97; H, 5.72; N, 10.36; found: C, 80.03; H, 5.76; N, 10.38.

IR  $\nu_{\max}$  (film): 3027, 2867, 1650, 1592  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR** (250 MHz, DMSO)  $\delta$  8.46 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.68 (d,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 7.59 – 7.42 (m, 5H), 7.42 – 7.32 (m, 2H), 7.29 – 7.17 (m, 3H), 7.11 (s, 1H), 6.80 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 2.91 (s, 5H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (63 MHz, DMSO)  $\delta$  164.3, 150.6, 147.9, 145.2, 140.1, 137.1, 136.4, 135.8, 134.2, 129.7, 129.0, 129.0, 128.3, 127.2, 125.3, 124.1, 118.2, 113.4, 107.7, 107.4, 95.0, 40.4.

#### 7-((4-Fluorophenyl)amino)-9-phenylphenanthridin-6(5H)-one (265).



Prepared from ethyl-6-(4-fluorophenyl)-amino-2-(2-nitrophenyl)-4-phenyl-2,3-dihydrobenzoate **103** (917 mg, 2.0 mmol). Yield: 662 mg, (87 %); yellow solid.

**Mp**: 264–265  $^{\circ}\text{C}$ .

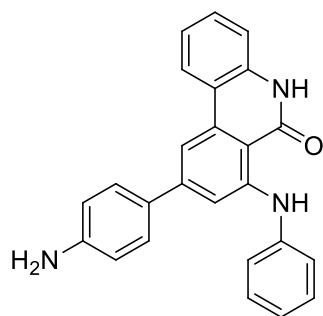
**Elemental analysis (%)** calcd for  $C_{25}H_{17}FN_2O$  ( $M = 380.41$ ): C, 78.93; H, 4.50; N, 7.36; found: C, 78.95; H, 4.51; N, 7.41.

IR  $\nu_{\max}$  (film): 3156, 2970, 2890, 1652, 1597  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR** (250 MHz, DMSO)  $\delta$  8.50 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.75 (dd,  $J = 8.0$ , 1.3 Hz, 2H), 7.56 – 7.40 (m, 7H), 7.37 (dd,  $J = 8.1$ , 1.0 Hz, 1H), 7.32 – 7.20 (m, 4H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (63 MHz, DMSO)  $\delta$  164.2, 148.9, 145.2, 139.8, 137.2, 136.8, 136.7, 136.3, 129.9, 129.0, 128.5, 127.3, 124.7, 124.6, 124.2, 122.6, 118.1, 116.6, 116.2, 115.9, 109.2, 108.2, 108.1.

#### 9-(4-Aminophenyl)-7-(phenylamino)phenanthridin-6(5H)-one (266).



Prepared from ethyl-6-phenylamino-2-(2-nitrophenyl)-4-(4-nitrophenyl)-2,3-dihydrobenzoate **98** (971 mg, 2.0 mmol). Yield: 664 mg, (88 %); yellow solid.

**Mp**: 297–298  $^{\circ}\text{C}$ .

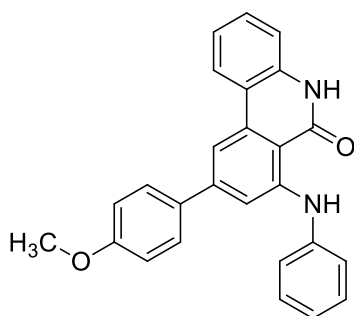
**Elemental analysis (%)** calcd for  $C_{25}H_{19}N_3O$  ( $M = 377.44$ ): C, 79.55; H, 5.07; N, 11.13; found: C, 79.53; H, 5.12; N, 11.09.

IR  $\nu_{\max}$  (film): 3286, 3037, 2918, 1650, 1590  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR** (250 MHz, DMSO)  $\delta$  10.11 (s, 1H), 8.50 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.72 (s, 4H), 7.58 – 7.45 (m, 3H), 7.44 – 7.34 (m, 5H), 7.33 – 7.21 (m, 2H), 7.17 – 7.07 (m, 1H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (63 MHz, DMSO)  $\delta$  168.5, 164.1, 148.2, 144.7, 140.6, 139.8, 137.2, 136.3, 134.1, 129.7, 127.6, 124.1, 123.3, 122.5, 121.7, 119.3, 118.2, 115.9, 108.9, 108.1, 24.1.

**9-(4-Methoxyphenyl)-7-(phenylamino)phenanthridin-6(5H)-one (267).**



Prepared from ethyl-6-phenylamino-2-(2-nitrophenyl)-4-(4-methoxyphenyl)-2,3-dihydrobenzoate **107** (941 mg, 2.0 mmol). Yield: 714 mg, (91 %); yellow solid.

**Mp:** 278-279 °C.

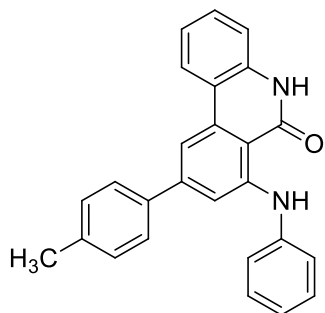
**Elemental analysis** (%) calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$  ( $M=392.45$ ): C, 79.57; H, 5.14; N, 7.14; found: C, 79.63; H, 5.17; N, 7.09.

IR  $\nu_{\text{max}}$  (film): 2955, 2896, 1649, 1590  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR** (250 MHz, DMSO)  $\delta$  11.65 (s, 1H), 11.46 (s, 1H), 8.50 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.72 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.57 – 7.33 (m, 7H), 7.26 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.18 – 6.99 (m, 3H), 3.81 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (63 MHz, DMSO)  $\delta$  164.1, 159.7, 148.2, 144.8, 140.6, 137.2, 136.3, 132.0, 129.8, 129.7, 128.5, 124.1, 123.4, 122.5, 121.8, 118.2, 115.9, 114.4, 108.8, 108.0, 107.9, 55.3.

**7-(Phenylamino)-9-(*p*-tolyl)phenanthridin-6(5H)-one (268).**



Prepared from ethyl-6-phenylamino-2-(2-nitrophenyl)-4-(4-methylphenyl)-2,3-dihydrobenzoate (909 mg, 2.0 mmol). Yield: 708 mg, (94 %); yellow solid.

**Mp:** 276-277 °C.

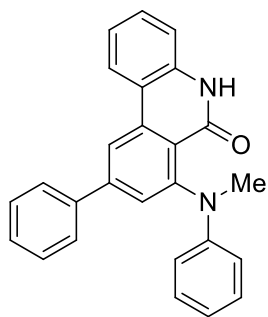
**Elemental analysis** (%) calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$  ( $M=376.45$ ): C, 82.95; H, 5.35; N, 7.44; found: C, 82.91; H, 5.38; N, 7.46.

IR  $\nu_{\text{max}}$  (film): 2972, 2877, 1649, 1587  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR** (250 MHz, DMSO)  $\delta$  11.68 (s, 1H), 11.47 (s, 1H), 8.49 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.66 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.57 – 7.36 (m, 7H), 7.36 – 7.22 (m, 4H), 7.17 – 7.06 (m, 1H), 2.36 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (63 MHz, DMSO)  $\delta$  164.1, 148.2, 145.1, 140.5, 138.0, 137.2, 136.9, 136.3, 129.8, 129.7, 129.6, 127.1, 124.1, 123.4, 122.5, 121.8, 118.1, 115.9, 109.0, 108.3, 108.2, 20.8.

### 7.7.2. Synthesis of 7-(methyl(phenyl)amino)-9-phenylphenanthridin-6(5H)-one (269).



9-Phenyl-7-(phenylamino)phenanthridin-6(5H)-one **259** (362 mg, 1.0 mmol) was dissolved in DMF (10 mL) and this solution was added to a suspension of sodium *tert*-butoxide (201 mg, 2.1 mmol) in DMF (10 mL). After stirring for 30 minutes at room temperature methyl iodide (0.06 mL, 1.0 mmol) was added dropwise and the solution was stirred for a further 1 hour. The reaction mixture was then poured into water (20 mL) and the resulting precipitate was collected by filtration and washed with water to give a solid that was identified as the expected methylated product **269**. Yield: 279 mg, (74 %); yellow solid.

**Mp:** 166-167 °C.

**Elemental analysis** (%) calcd for C<sub>26</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O (M= 376.45): C, 82.95; H, 5.35; N, 7.44; found: C, 83.03; H, 5.34; N, 7.47.

IR  $\nu_{\text{max}}$  (film): 3234, 3170, 3009, 1626, 1555 cm<sup>-1</sup>.

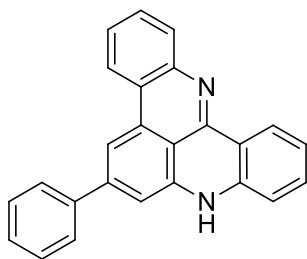
**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  11.45 (bs, 1H), 8.30 – 8.22 (m, 1H), 7.73 (d,  $J$  = 1.4 Hz, 1H), 7.66 (dd,  $J$  = 8.0, 1.5 Hz, 2H), 7.59 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1H), 7.56 – 7.46 (m, 4H), 7.44 (d,  $J$  = 4.2 Hz, 4H), 7.35 – 7.24 (m, 2H), 7.22 – 7.12 (m, 1H), 3.72 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  163.9, 148.8, 145.5, 141.2, 140.9, 137.8, 136.1, 129.6, 129.5, 128.9, 128.2, 127.4, 123.8, 123.4, 122.6, 122.5, 119.8, 114.8, 109.8, 108.9, 108.7, 29.4.

### 7.7.3. General procedure for the synthesis of quinolino[4,3,2-*kl*]acridines via a microwave-assisted Bischler-Napieralski reaction

A solution of the suitable phenanthridin-6(5H)-one (0.5 mmol) in POCl<sub>3</sub> (20 mmol) was placed in a microwave tube, which was capped and irradiated in a focused microwave oven for 20 min at 100 °C. The solvent was then evaporated under reduced pressure and the crude reaction mixture was suspended slowly in cold water (3 mL), treated with a solution of saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> to pH 8, and extracted with diethyl ether (3 x 10 mL). The combined organic extracts were washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under a reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel with 2-3% MeOH in dichloromethane.



**6-Phenyl-8*H*-quinolino[4,3,2-*kl*]acridine (270).**

Prepared from 9-phenyl-7-(phenylamino)phenanthridin-6(5*H*)-one **259** (1087 mg, 3.0 mmol). Yield: 920 mg, (89%); orange solid.

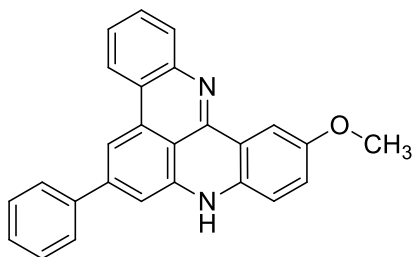
**Mp:** 239-240 °C.

**Elemental analysis (%)** calcd for C<sub>25</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub> (M= 344.41): C, 87.18; H, 4.68; N, 8.13 found: C, 87.23; H, 4.71; N, 8.15.

IR  $\nu_{\max}$  (film): 3026, 2905, 1651, 1591 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, DMSO)  $\delta$  8.58 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 8.18 (s, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.86 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H), 7.66 – 7.39 (m, 9H), 7.37 (s, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.14 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, DMSO)  $\delta$  150.1, 145.8, 143.8, 140.5, 140.2, 140.0, 134.5, 131.8, 129.3, 129.1, 128.7, 128.3, 127.4, 124.8, 124.8, 123.3, 122.9, 121.1, 119.8, 116.0, 114.3, 108.9, 108.0.

**11-Methoxy-6-phenyl-8*H*-quinolino[4,3,2-*kl*]acridine (271).**

Prepared from 7-((4-methoxyphenyl)amino)-9-phenylphenanthridin-6(5*H*)-one **260** (393 mg, 1.0 mmol). Yield: 345 mg, (92 %); red solid.

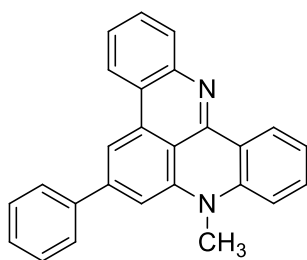
**Mp:** 242-243 °C.

**Elemental analysis (%)** calcd for C<sub>26</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O (M= 374.43): C, 83.40; H, 4.85; N, 7.48; found: C, 83.46; H, 4.82; N, 7.52.

IR  $\nu_{\max}$  (film): 2921, 2850, 1619, 1504 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, DMSO)  $\delta$  8.60 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.05 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 7.67 – 7.52 (m, 4H), 7.45 (dd, *J* = 13.6, 6.9 Hz, 3H), 7.38 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 7.27 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.19 (dd, *J* = 8.9, 2.8 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, DMSO)  $\delta$  154.2, 149.9, 145.9, 143.6, 140.4, 140.3, 134.5, 129.3, 129.1, 128.6, 128.2, 127.4, 124.7, 123.3, 123.0, 121.2, 120.2, 117.8, 113.9, 108.3, 108.2, 107.8, 105.5, 55.4.

**7.7.4. 8-Methyl-6-phenyl-8H-quinolino[4,3,2-kl]acridine (272).**

6-Phenyl-8H-quinolino[4,3,2-kl]acridine **270** (344 mg, 1.0 mmol) was dissolved in DMF (10 mL) and this solution was added to a suspension of sodium hydride (100 mg, 4.2 mmol) in DMF (10 mL). After stirring for 30 minutes at room temperature methyl iodide (0.06 mL, 1.0 mmol) was added dropwise and the solution was stirred for a further 1 hour. The reaction mixture was then poured into water (20 mL) and the resulting precipitate was collected by filtration and washed with water to give a solid that was identified as the expected methylated product **269**. Yield: 330 mg, (92 %); orange solid.

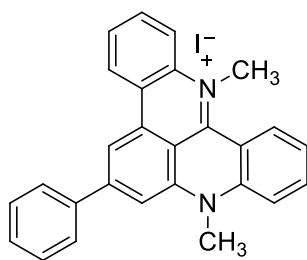
**Mp:** 217-218 °C

**Elemental analysis** (%) calcd for C<sub>26</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub> (M= 358.43): C, 87.12; H, 5.06; N, 7.82 found: C, 87.15; H, 5.11; N, 7.76.

IR  $\nu_{\max}$  (film): 3059, 2947, 1626 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.86 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 8.35 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 8.04 (d,  $J$  = 1.1 Hz, 1H), 7.98 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.70 (dd,  $J$  = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.64 – 7.54 (m, 1H), 7.52 – 7.35 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.15 (dd,  $J$  = 4.0, 3.0 Hz, 1H), 3.61 (s, 1H).

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  149.7, 144.7, 142.1, 141.8, 141.7, 135.0, 132.6, 131.8, 131.4, 129.3, 129.1, 128.2, 128.0, 126.2, 125.0, 123.3, 122.7, 121.7, 115.6, 114.0, 110.5, 107.6, 102.1, 34.0.

**7.7.5. 8,13-Dimethyl-6-phenyl-8H-quinolino[4,3,2-kl]acridinium iodide (273).**

8-Methyl-6-phenyl-8H-quinolino[4,3,2-kl]acridine **272** (251 mg, 0.7 mmol) was dissolved in 3 mL of methyl iodide and the reaction was heated for two days at 150 °C in a sealed tube. The product was collected by filtration, washed with diethyl ether and purified by column chromatography on silica gel eluting with chloroform-methanol (90/10) to give compound **273**. Yield: 251 mg, (95 %); orange solid.

**Mp:** 247-248 °C

**Elemental analysis** (%) calcd for C<sub>27</sub>H<sub>21</sub>IN<sub>2</sub> (M= 500.37): C, 86.83; H, 5.67; N, 7.50 found: C, 86.86; H, 5.71; N, 7.54.

IR  $\nu_{\max}$  (film): 2919, 2850, 1610, 1590 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, DMSO)  $\delta$  8.64 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 8.32 (t,  $J$  = 4.0 Hz, 2H), 8.03 – 7.92 (m, 4H), 7.88 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 7.78 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 7.63 – 7.45 (m, 5H), 4.22 (s, 3H), 4.07 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (63 MHz, DMSO)  $\delta$  151.4, 146.8, 143.1, 140.0, 138.3, 138.0, 135.8, 131.6, 131.6, 129.6, 129.5, 129.1, 128.3, 127.1, 124.5, 122.7, 122.2, 119.2, 117.3, 114.8, 114.4, 112.1, 110.3, 45.9, 36.4.

## **8. Conclusiones**



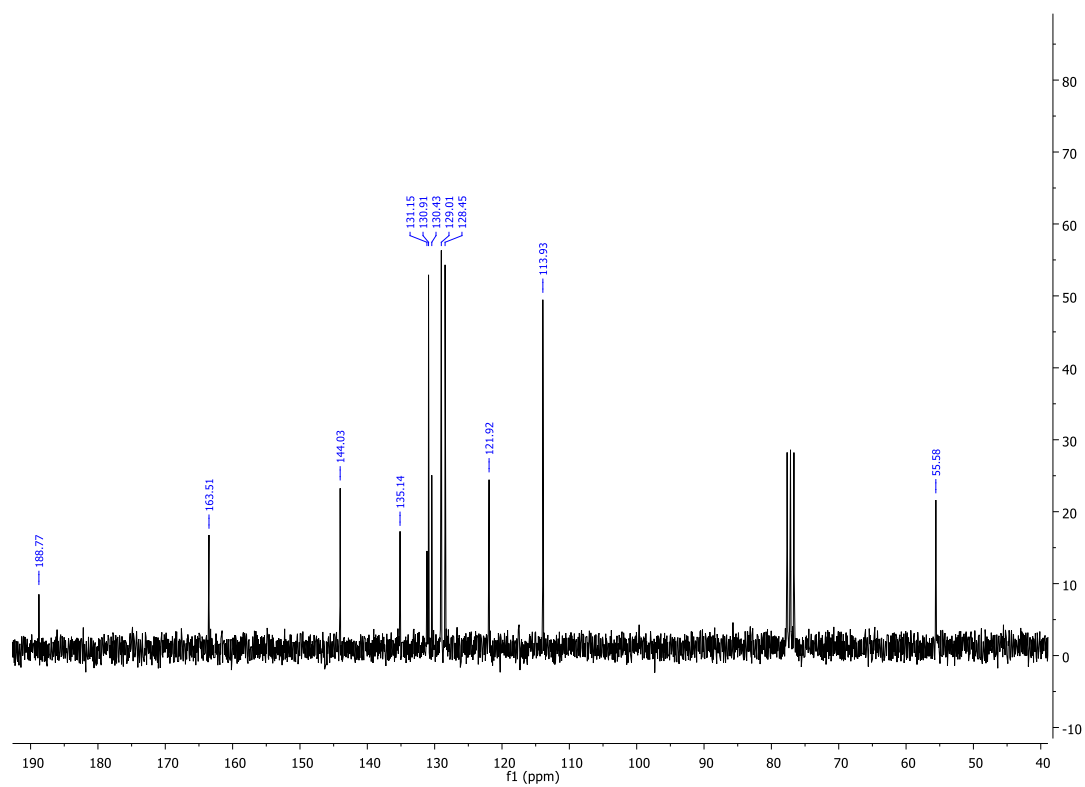
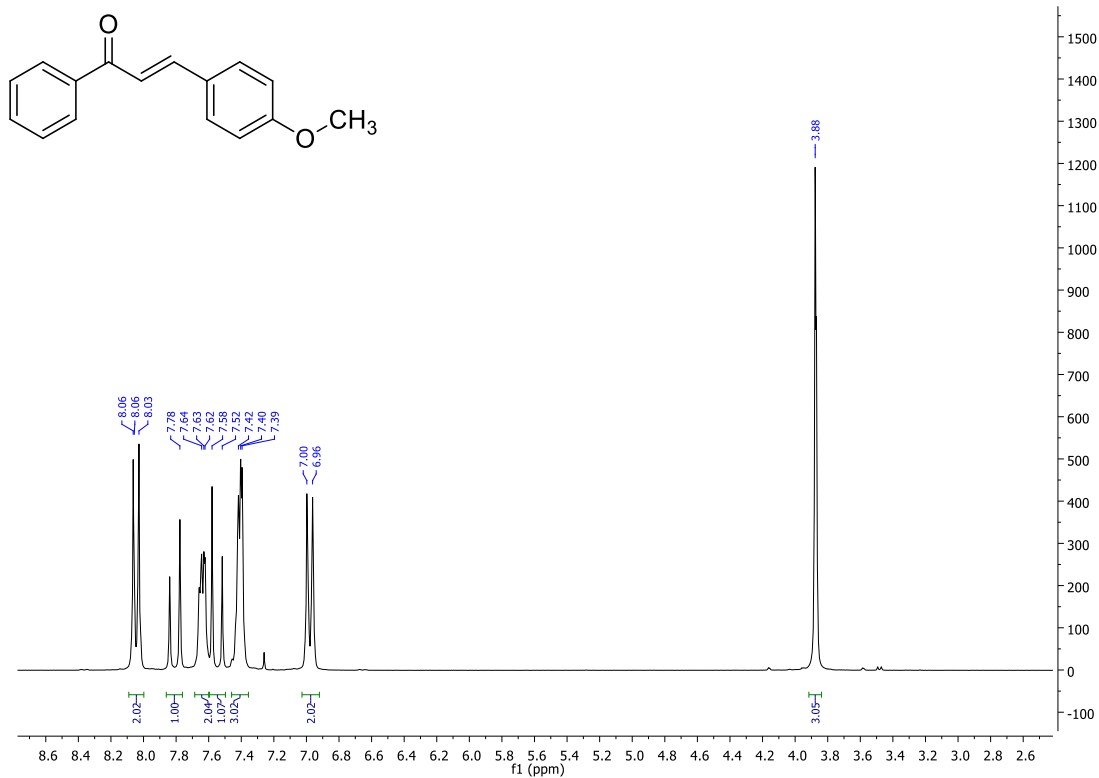
1. La reacción entre acetofenonas y aldehídos aromáticos promovida por irradiación con microondas focalizadas en presencia de montmorillonita KSF constituye un método eficiente y reproducible para la síntesis de chalconas.
2. La reacción multicomponente entre chalconas, compuestos  $\beta$ -dicarbonílicos y aminas catalizada por nitrato cérico amónico (CAN) en condiciones de irradiación con microondas conduce a dihidro-*m*-terfenilos con un fragmento estructural de antranilato de alquilo. Algunos de estos compuestos son buenos marcadores fluorescentes para la determinación de especies reactivas de oxígeno (ROS).
3. Los dihidro-*m*-terfenilos no sustituidos en el nitrógeno no son accesibles por el método anterior, pero pueden prepararse a partir de sus N-alquil análogos mediante reacciones de tipo aza Michael-retro aza Michael con amoníaco. Algunos derivados de 3'-amino-*m*-terfenilo son inhibidores selectivos de ciclooxigenasa 1, una diana emergente en procesos de neuroinflamación.
4. La reacción catalizada por CAN entre chalconas,  $\beta$ -cetoésteres y butilamina, seguida de tratamiento con formiato amónico y posteriormente con formamida, constituye un proceso multicomponente secuencial que proporciona derivados de 5,7-diaril-5,6-dihidroquinazolin-4-onas. Estos compuestos se aromatizaron mediante un nuevo procedimiento basado en su tratamiento con N-bromosuccinimida en condiciones de irradiación con microondas.
5. La reacción entre 2-nitrochalconas,  $\beta$ -cetoésteres y aminas primarias en presencia de CAN proporciona 1-arilcarbazoles en un solo paso, en un proceso que genera cuatro enlaces y dos ciclos en una operación y que incluye una etapa de funcionalización C-H. Algunos de estos compuestos se han utilizado como precursores de sistemas de indolo[3,2-*a*]carbazol mediante reacciones de Cadogan.
6. Los derivados de 3'-arilamino-*m*-terfenilo pueden transformarse en 1,3-diaril-1,2-dihidroacridin-9(10*H*)-onas en condiciones térmicas, presumiblemente a través de procesos electrocíclicos  $6\pi$  de cetenas intermedias.
7. La ciclación reductora de dihidro-*m*-terfenilos procedentes de chalconas con un grupo 2-nitro conduce a 7-alquil(aril)amino-9-arilfenantridin-6(5*H*)-onas. Los N-aril derivados pueden transformarse en quinolino[4,3,2-*kl*]acridinas, prometedoras como inhibidores de telomerasa, en condiciones de Bischler-Napieralski.

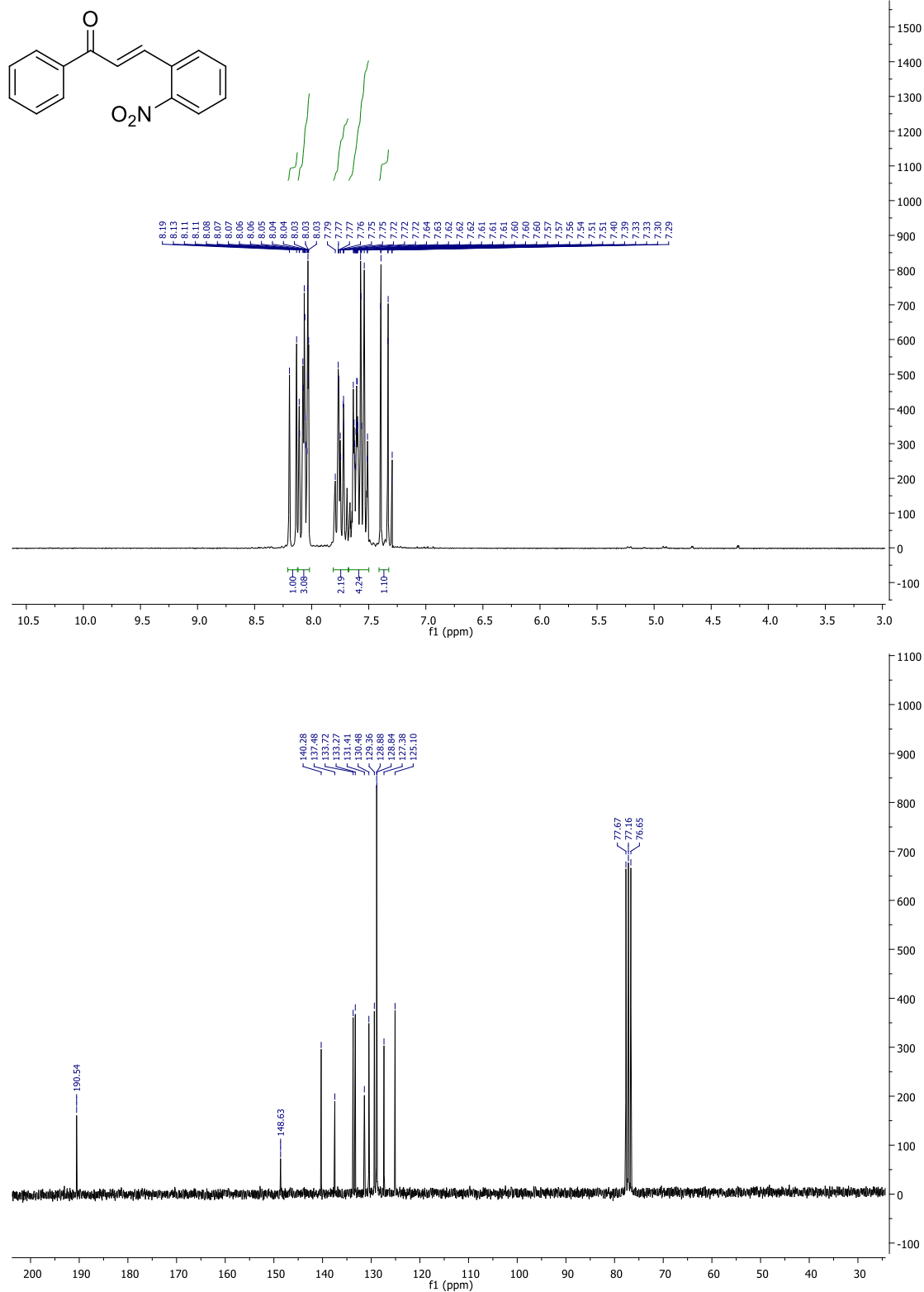


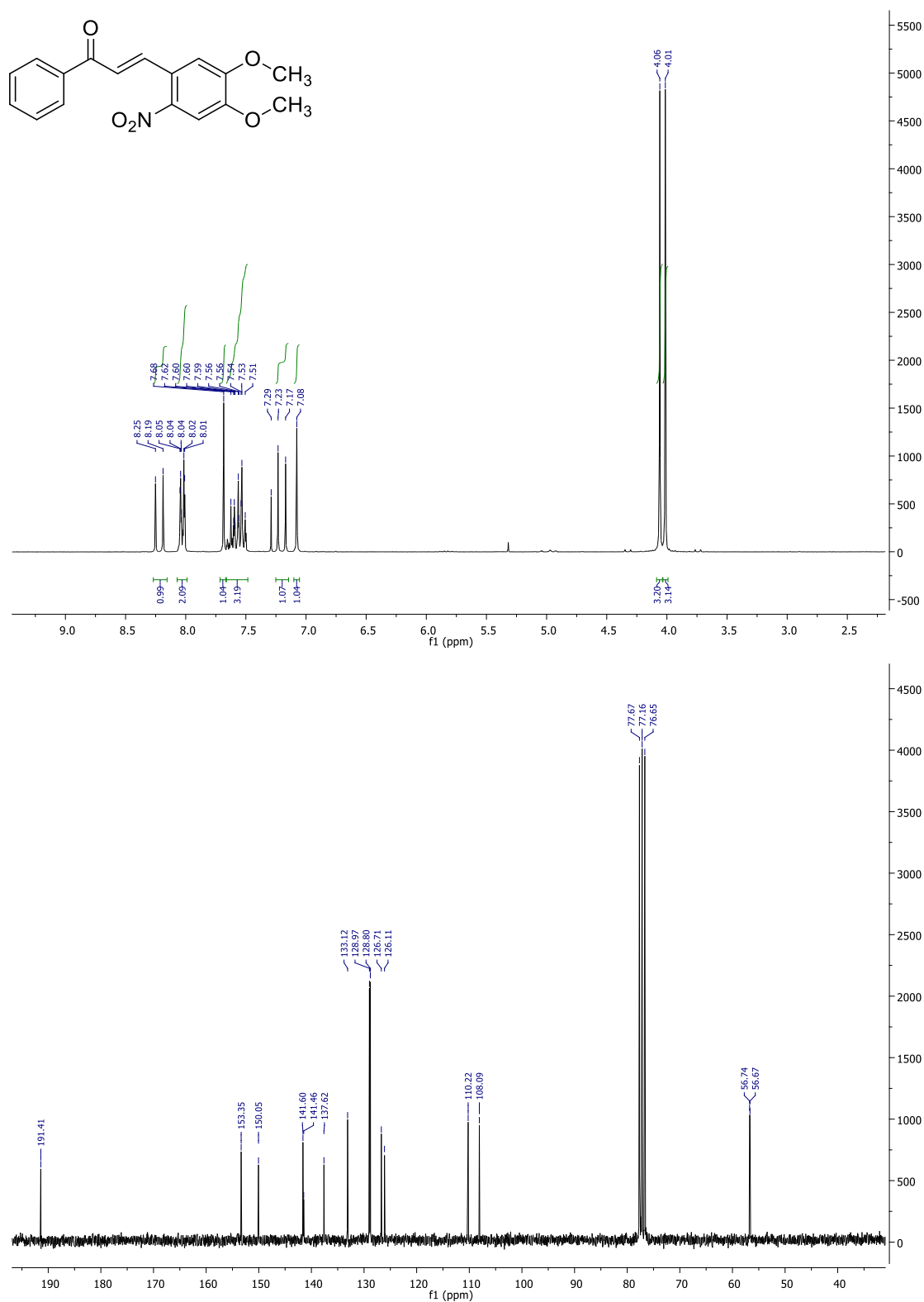
## **9. Espectros representativos**

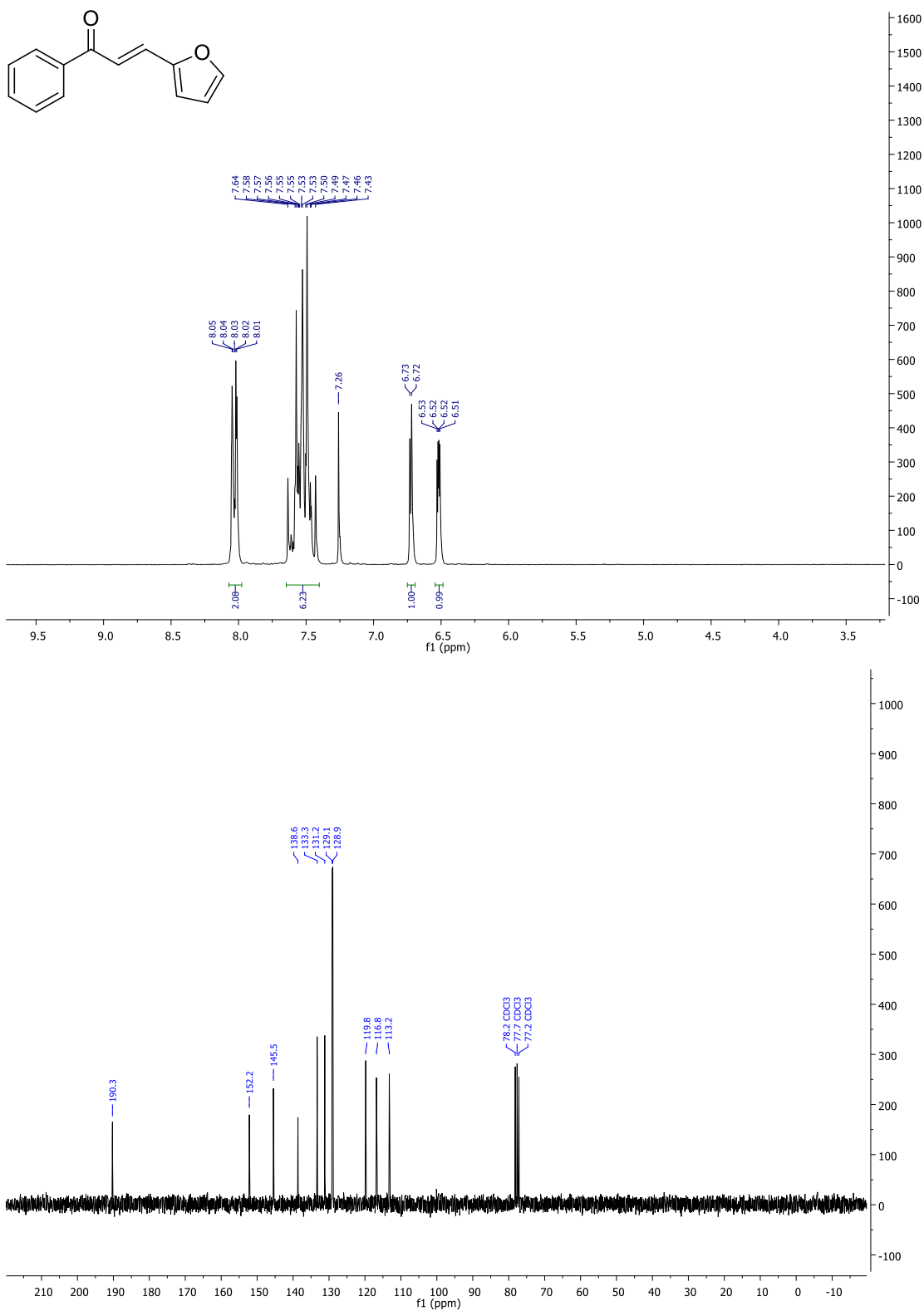


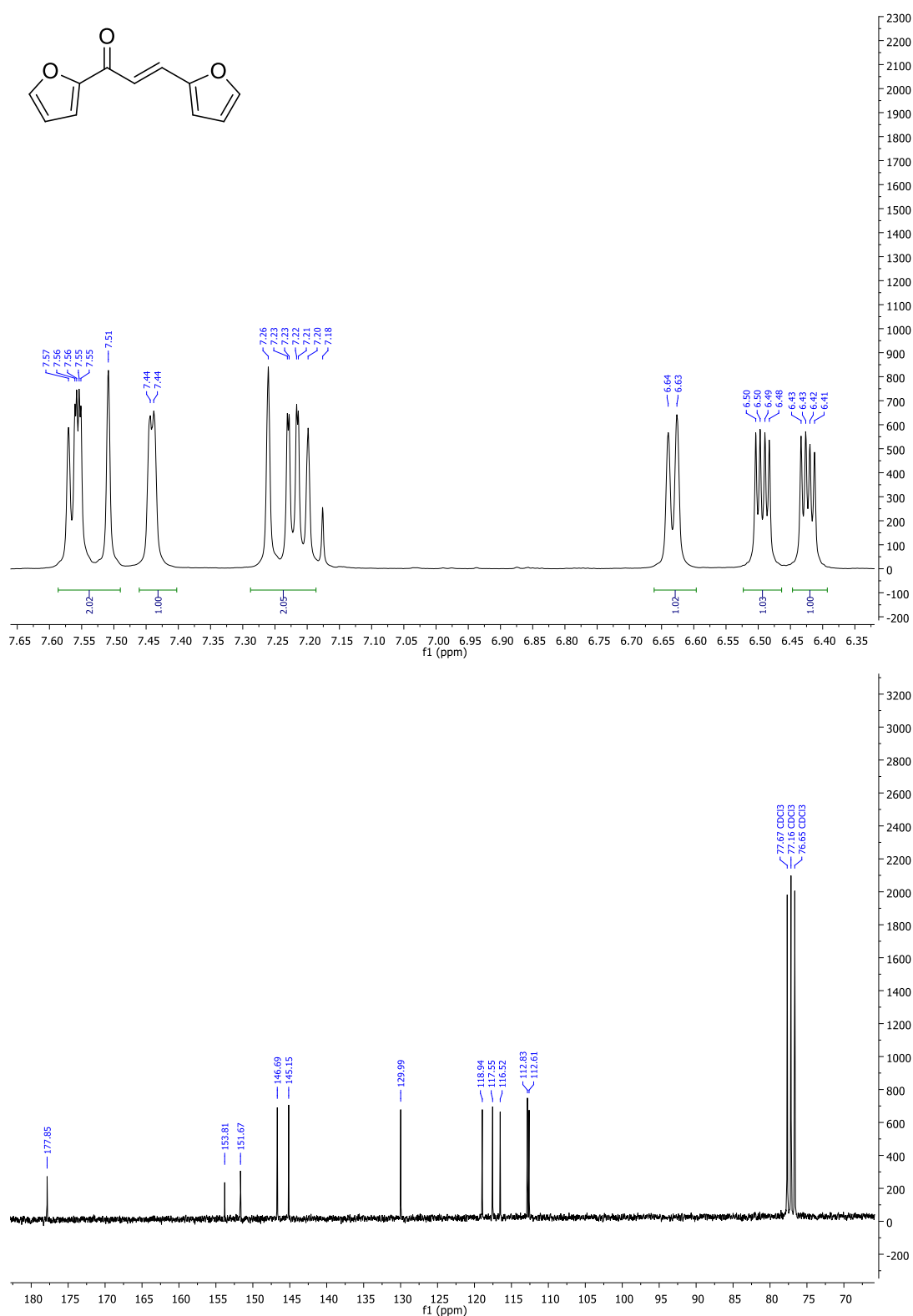


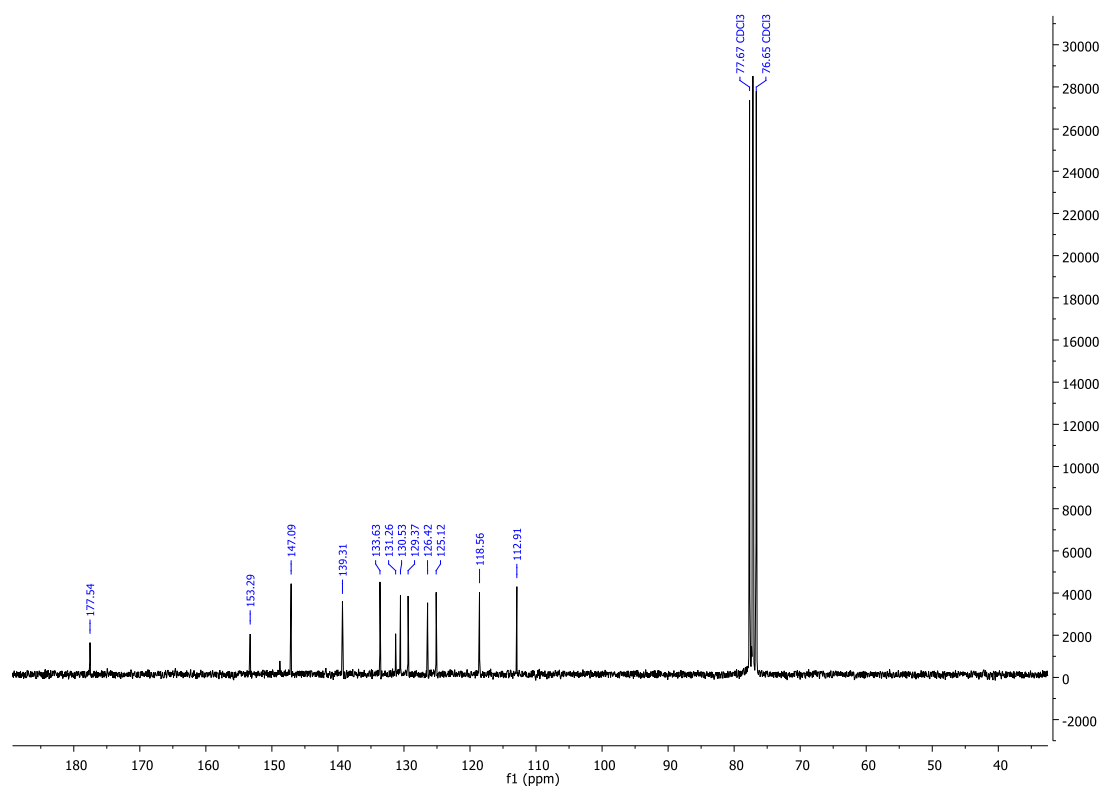
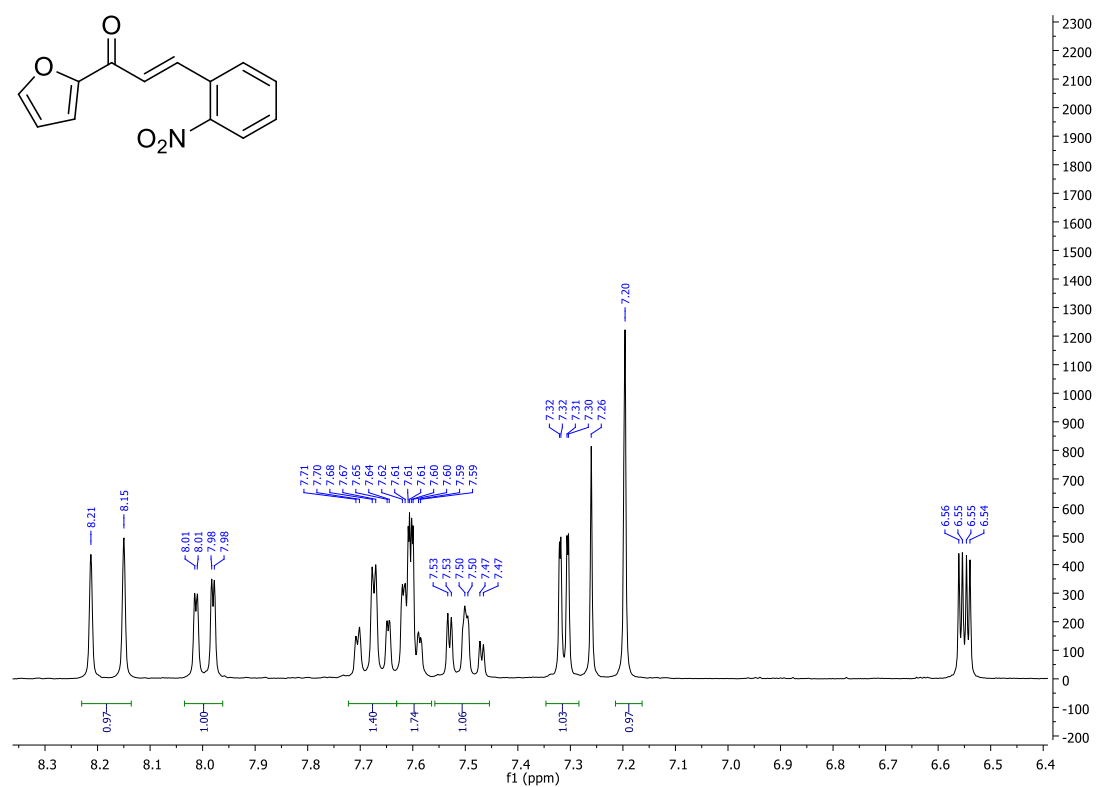
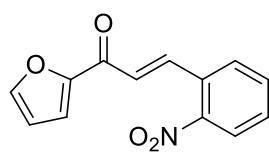
**(E)-3-(4-Methoxyphenyl)-1-phenyl-2-propen-1-one (2)**

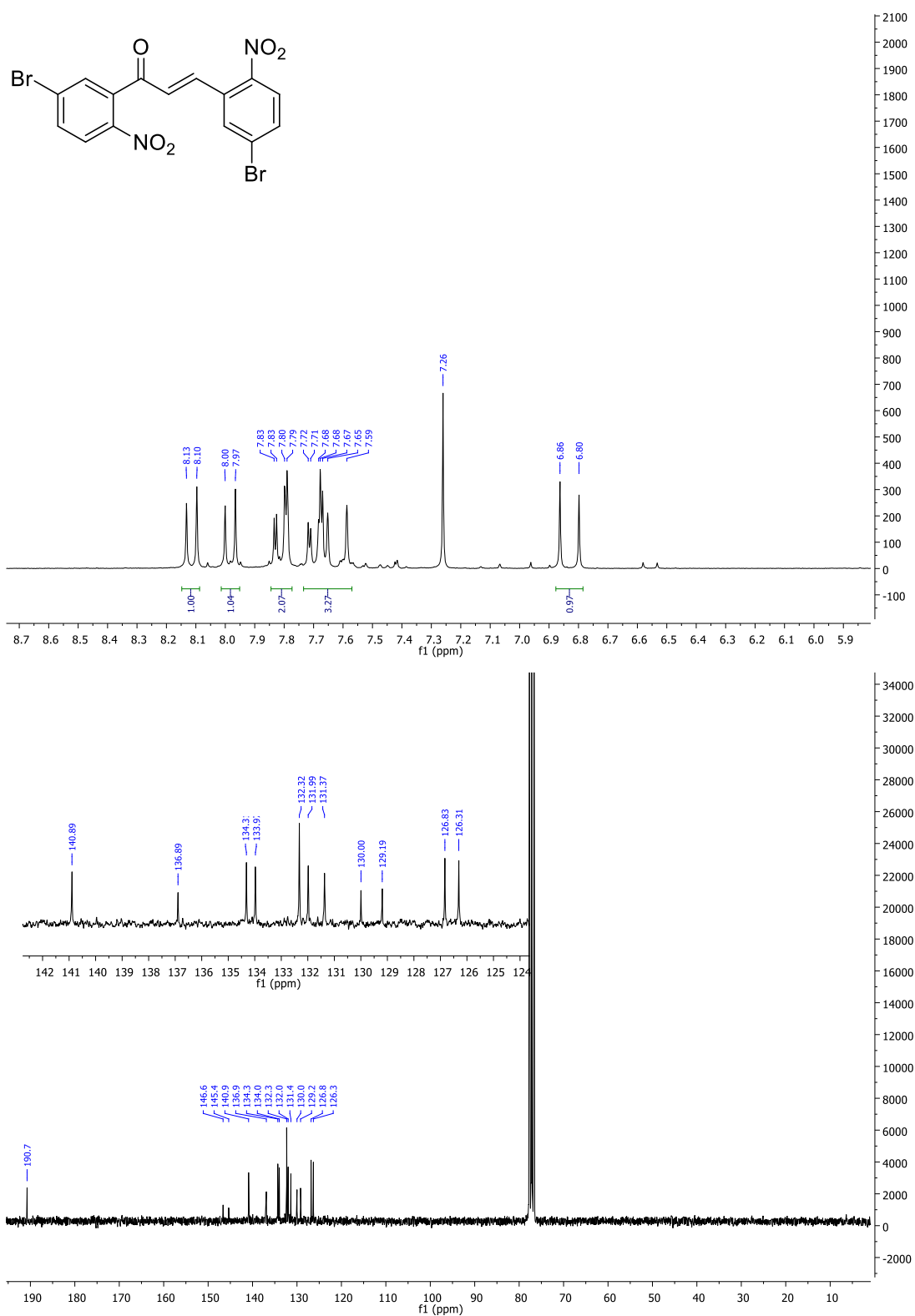
**(E)-3-(2-Nitrophenyl)-1-phenyl-2-propen-1-one (7)**

**(E)-3-(4,5-Dimethoxy-2-nitrophenyl)-1-phenyl-2-propen-1-one (32)**

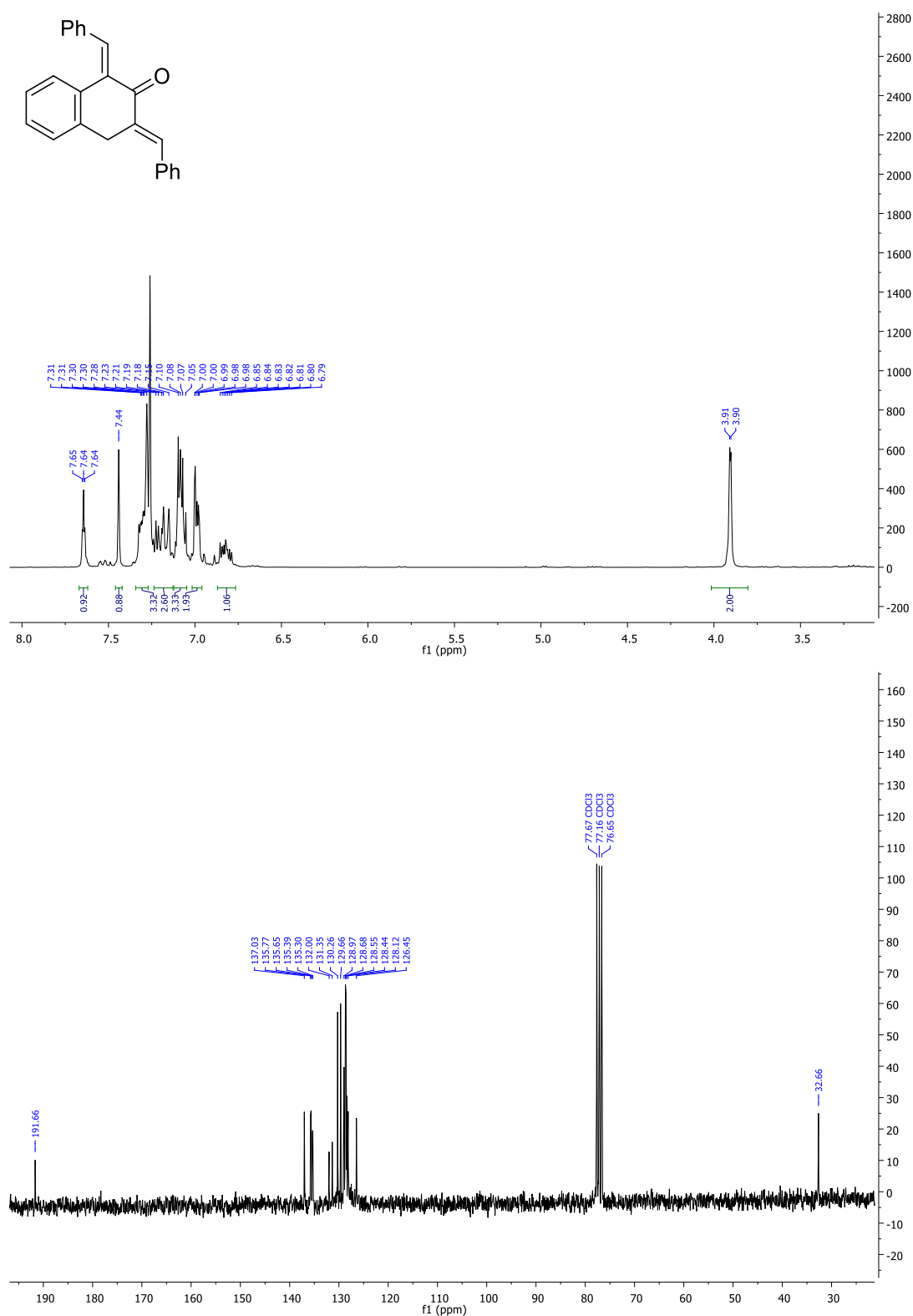
**(E)-1-Phenyl-3-(furan-2-yl)-2-propen-1-one (36)**

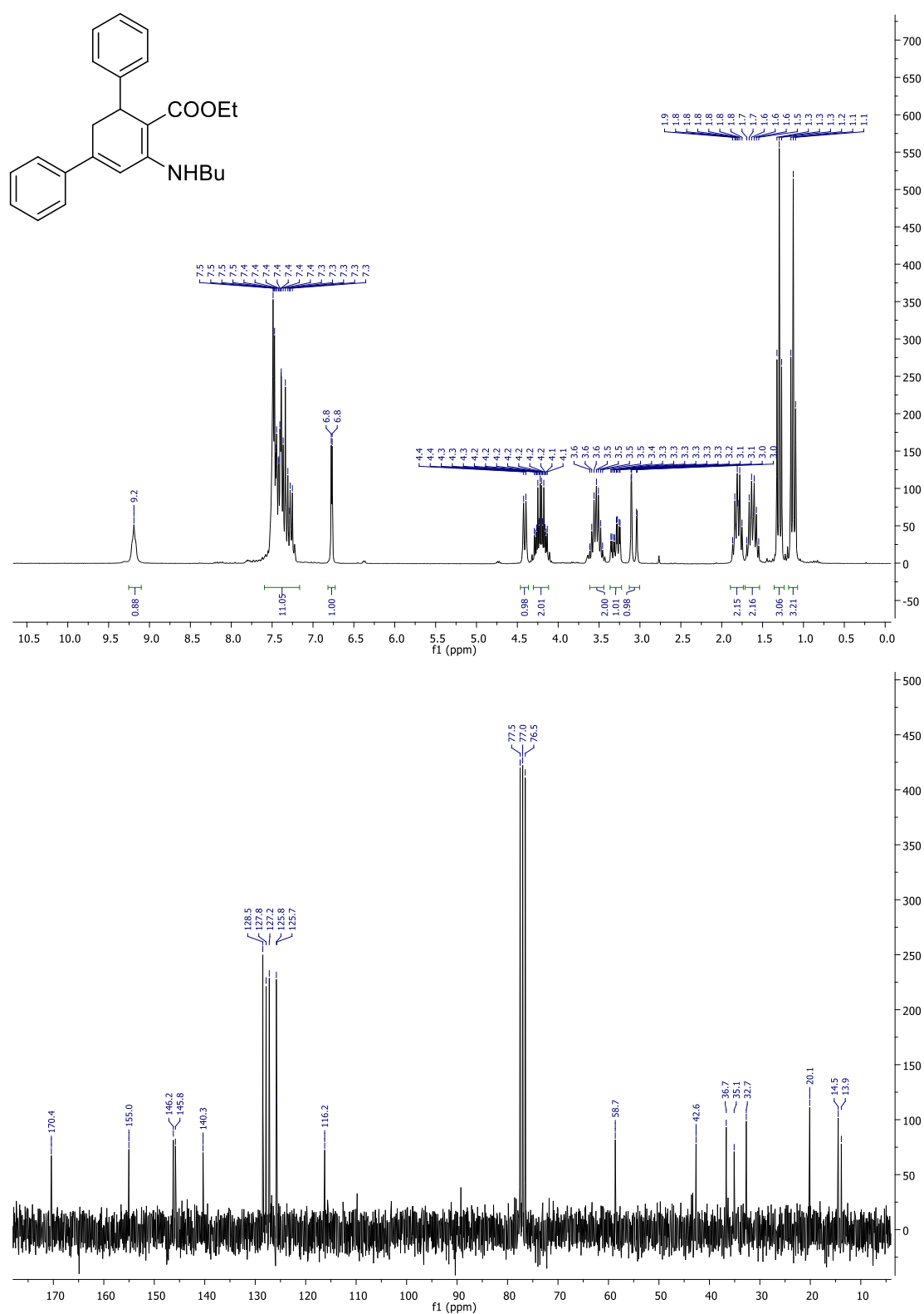
**(E)-1,3-Bis(furan-2-yl)-2-propen-1-one (38)**

**(E)-1-(Furan-2-yl)-3-(2-nitrophenyl)-2-propen-1-one (39)**

**(E)- 1,3-Bis(5-bromo-2-nitrophenyl)-2-propen-1-one. (44)**



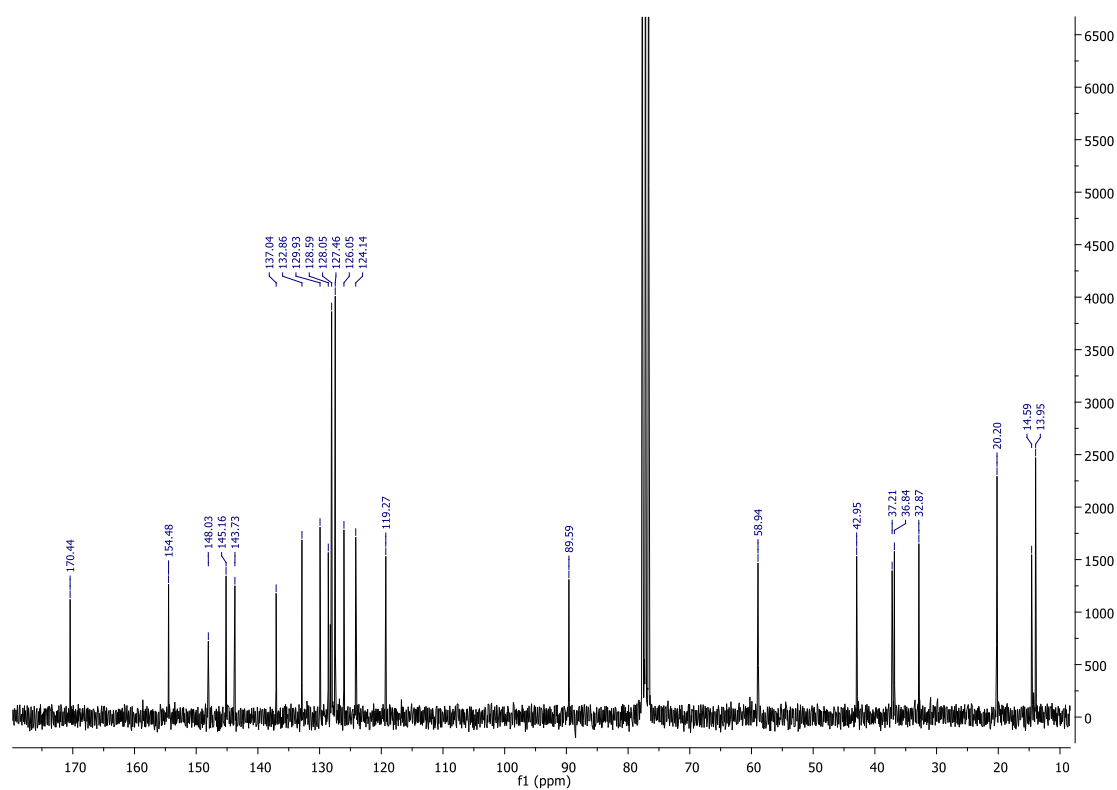
**(1E,3E)-1,3-Dibenzylidene-3,4-dihydronaphthalen-2(1H)-one (47)**

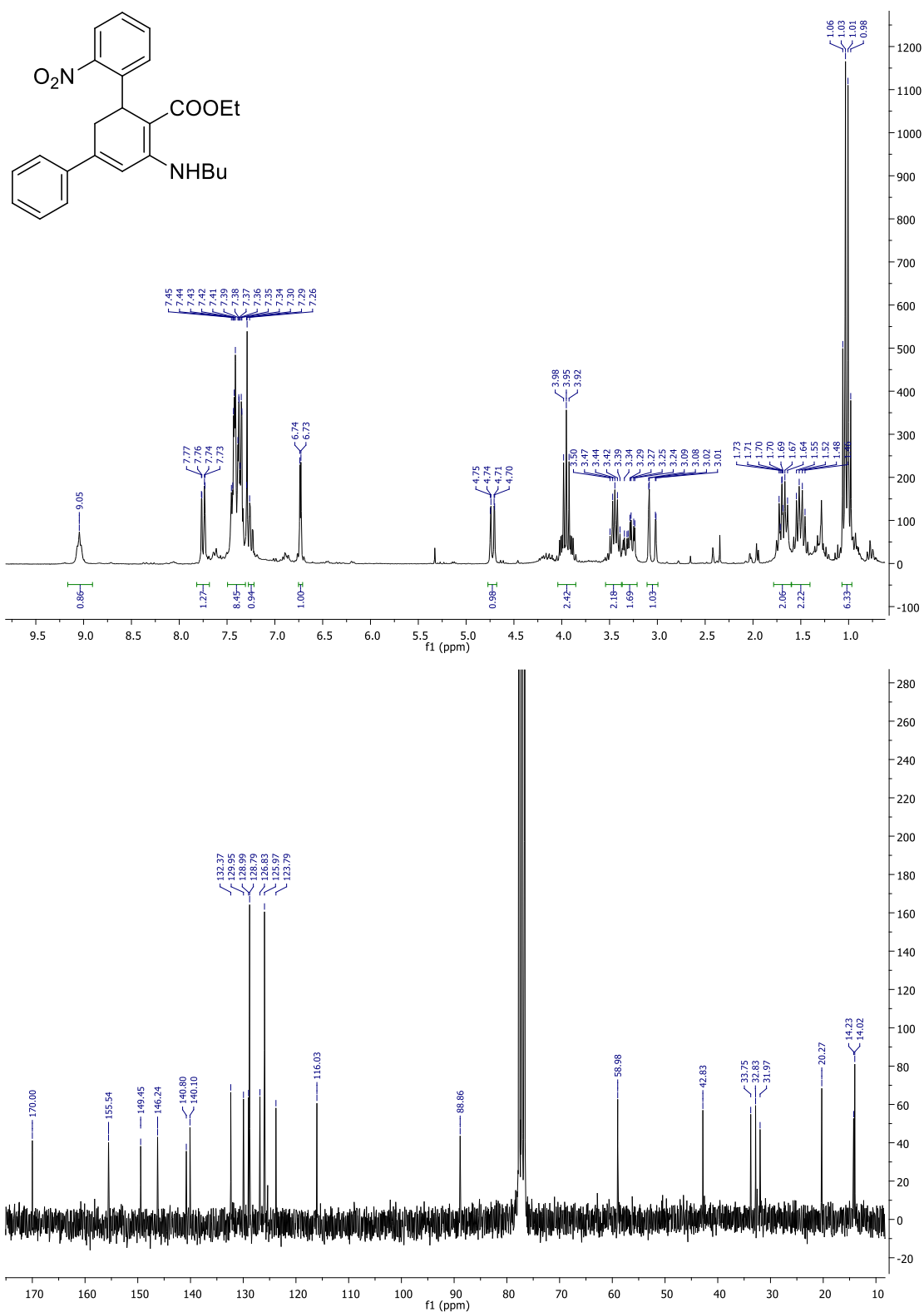
**Ethyl-6-butylamino-2,4-diphenyl-2,3-dihydrobenzoate (50).**

Chemical structure: CCOC(=O)C(c1ccc(cc1)N)C2=CC=C(C=C2)[N+](=O)[O-]

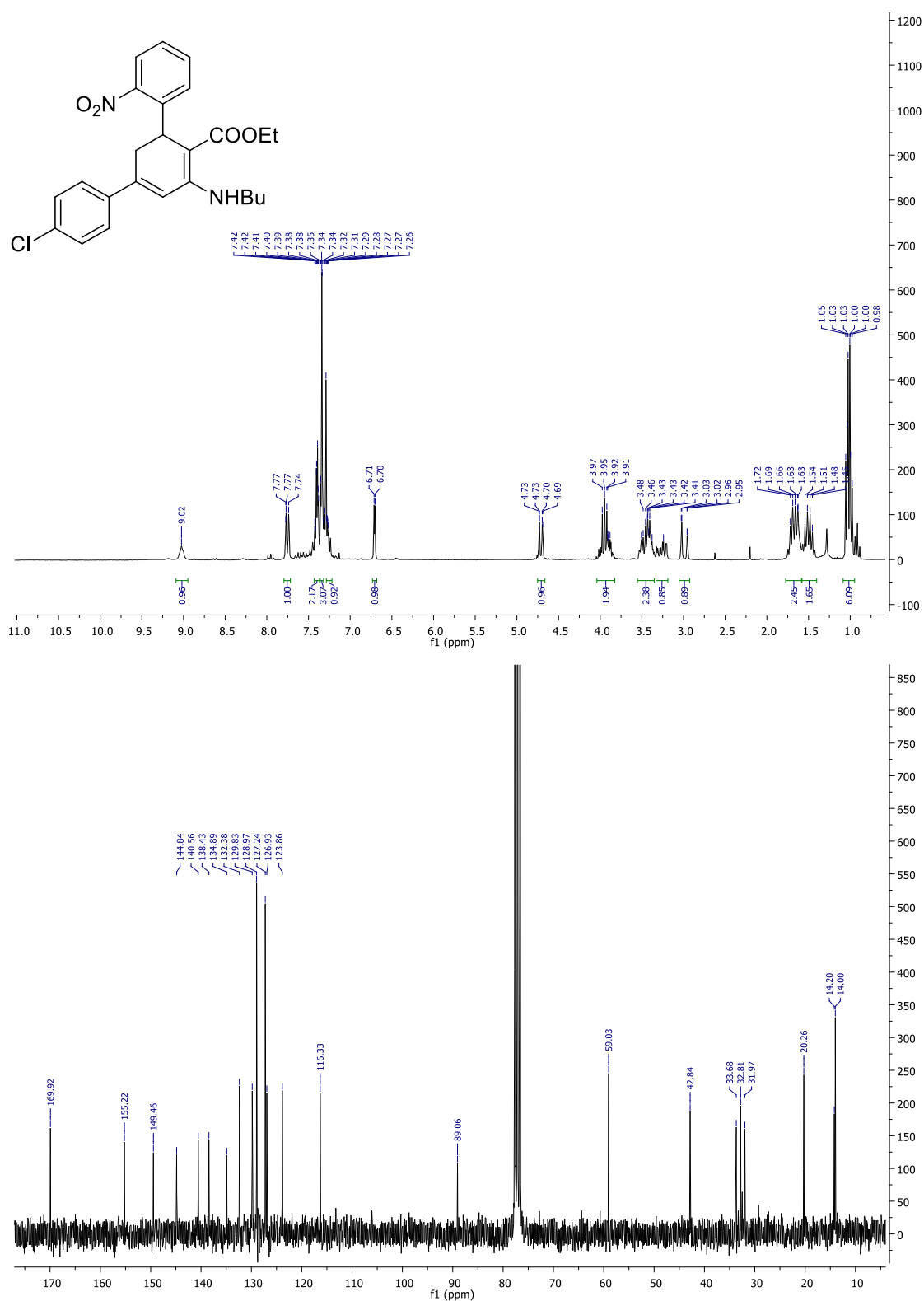
<sup>1</sup>H NMR spectrum (CDCl<sub>3</sub>) showing peaks and integrations:

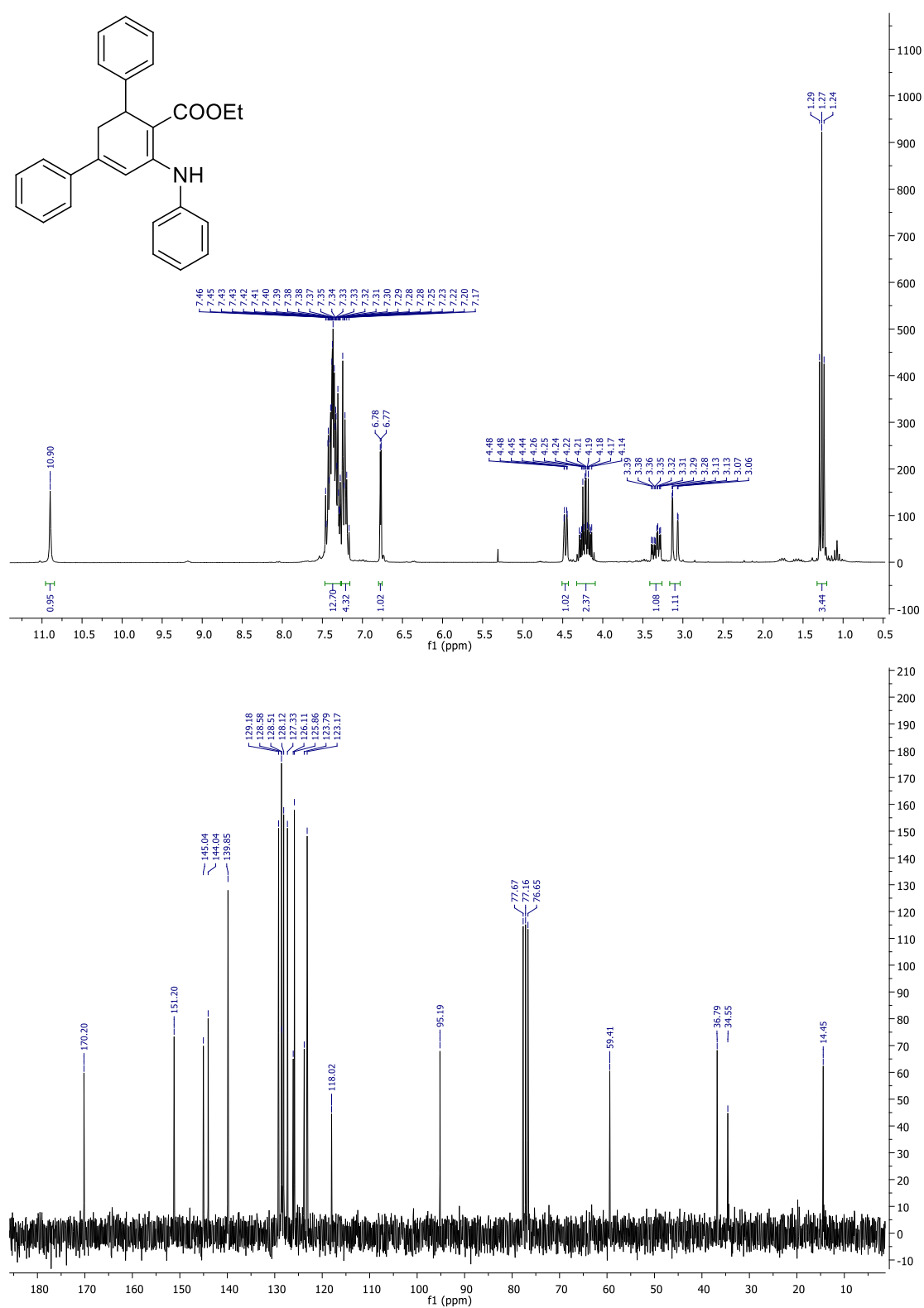
Chemical Shift (ppm)	Integration
9.07	0.84
7.90, 7.89, 7.87, 7.86	0.96
7.32	2.90
7.31, 7.30, 7.29, 7.27, 7.26, 7.25, 7.24, 7.23, 7.21, 7.20	1.73
6.84, 6.82, 6.81	1.00
6.35, 6.34	1.00
4.31, 4.28, 4.27, 4.18, 4.17, 4.14, 4.11, 4.09, 4.05, 4.02	1.13
3.36, 3.35, 3.34, 3.33, 3.31, 3.29	2.92
2.59, 2.53, 2.52, 2.46	3.22
1.13	1.07
1.12, 1.05, 1.02, 1.01	2.26
0.99	2.31



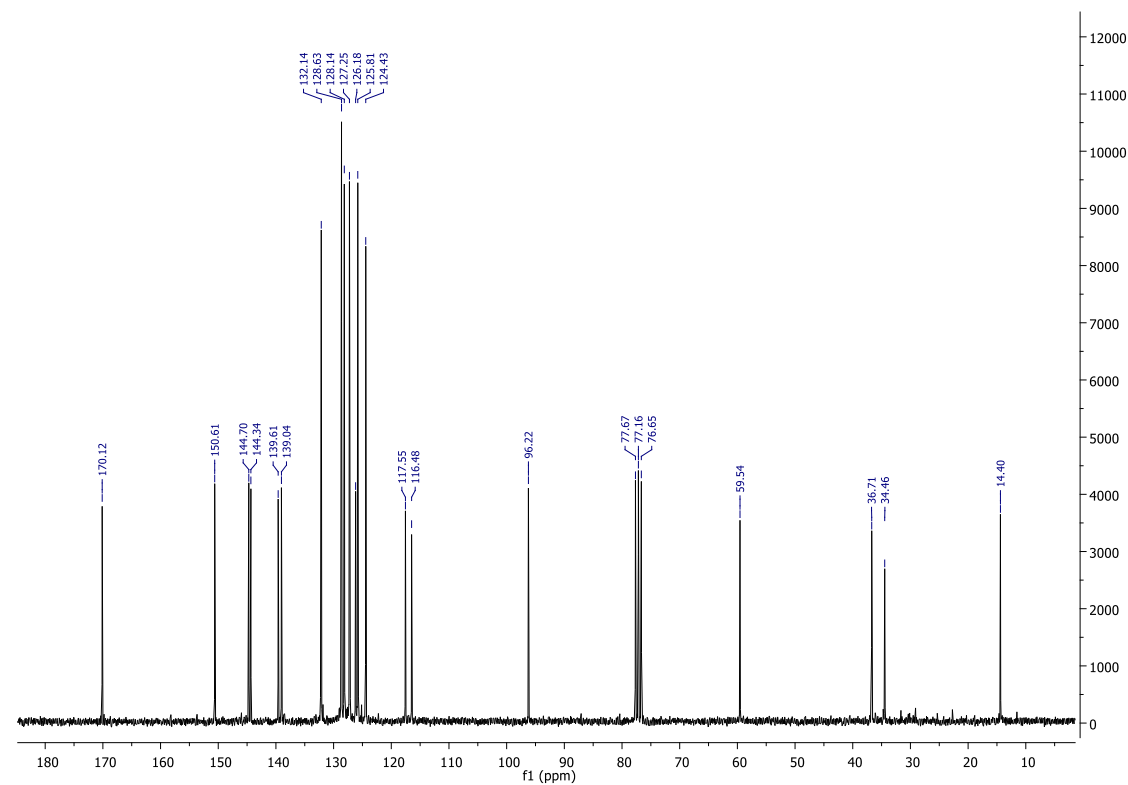
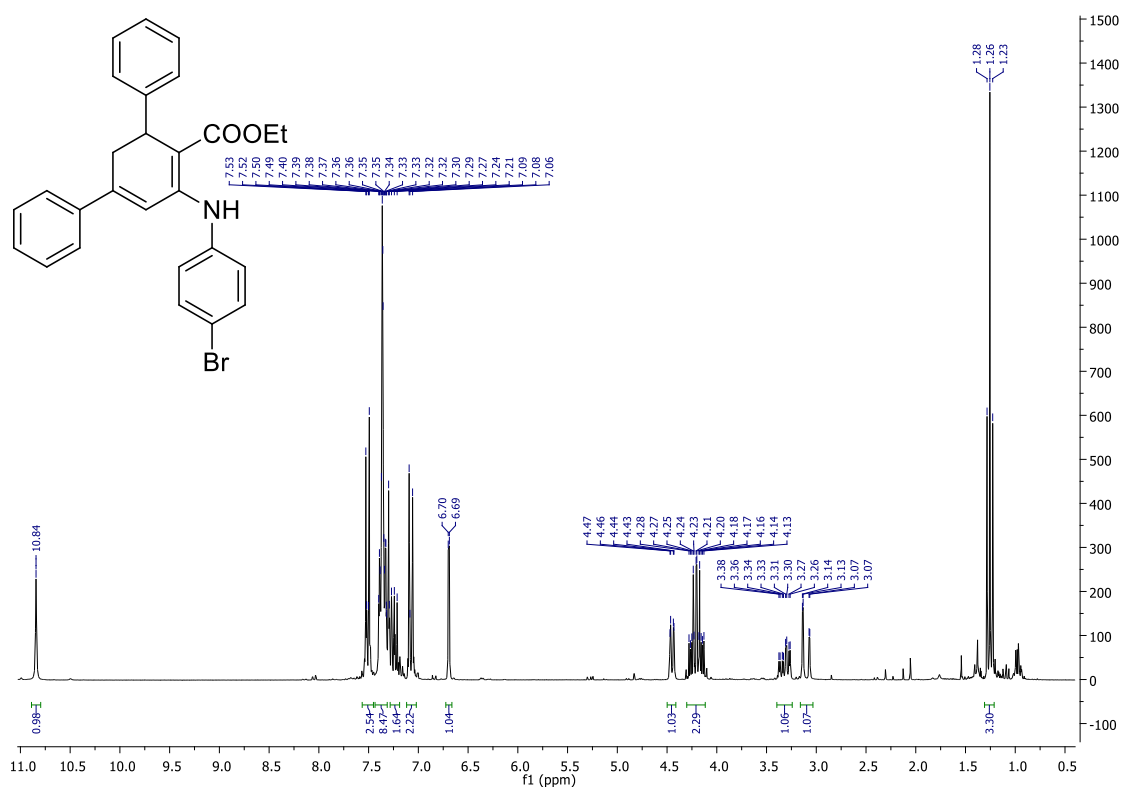
**Ethyl-6-butylamino-2-(2-nitrophenyl)-4-phenyl-2,3-dihydrobenzoate (69).**

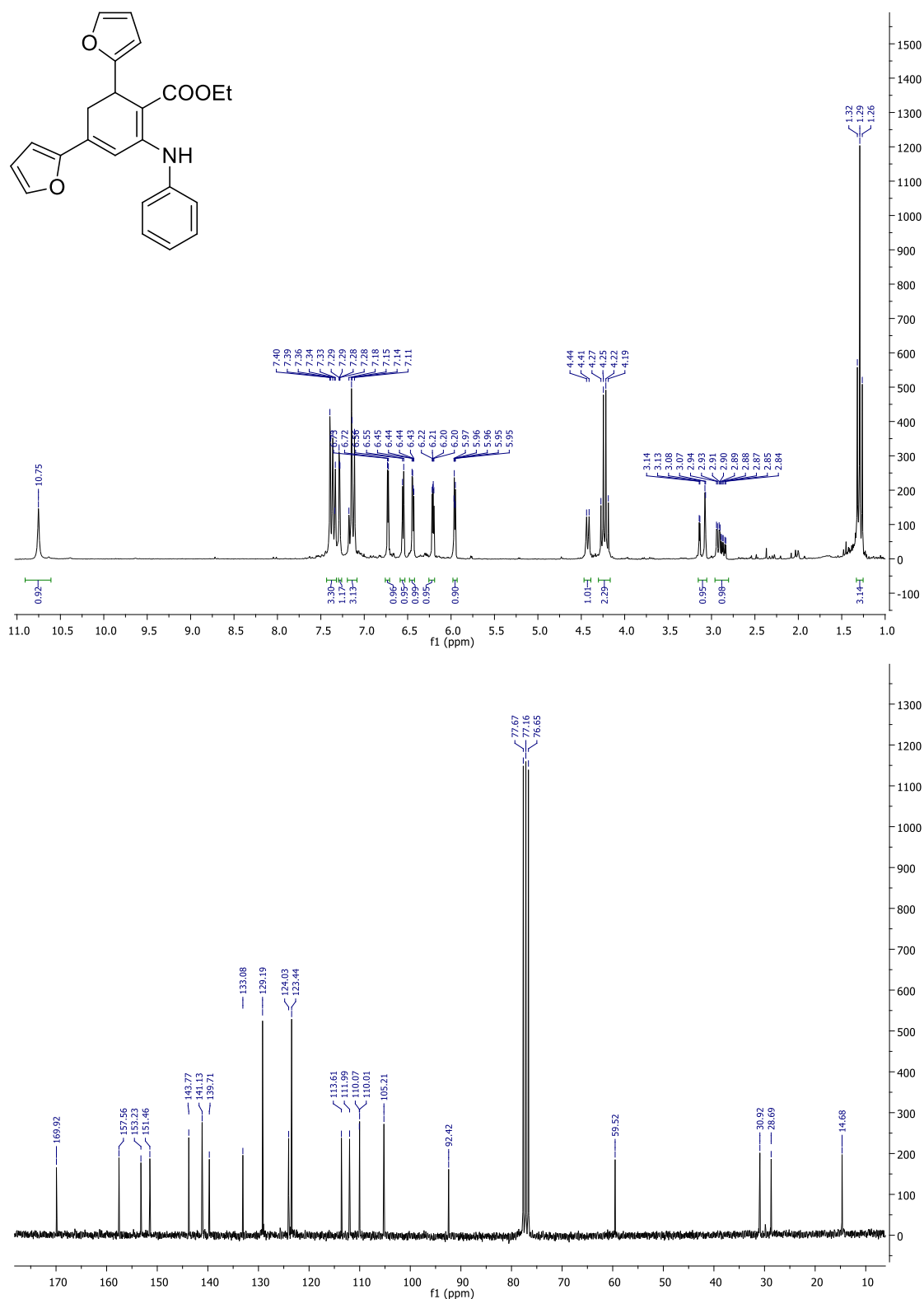
**Ethyl-6-butylamino-2-(2-nitrophenyl)-4-(4-chlorophenyl)-2,3-dihydrobenzoate (70).**



**Ethyl-6-phenylamino-2,4-diphenyl-2,3-dihydrobenzoate (84).**

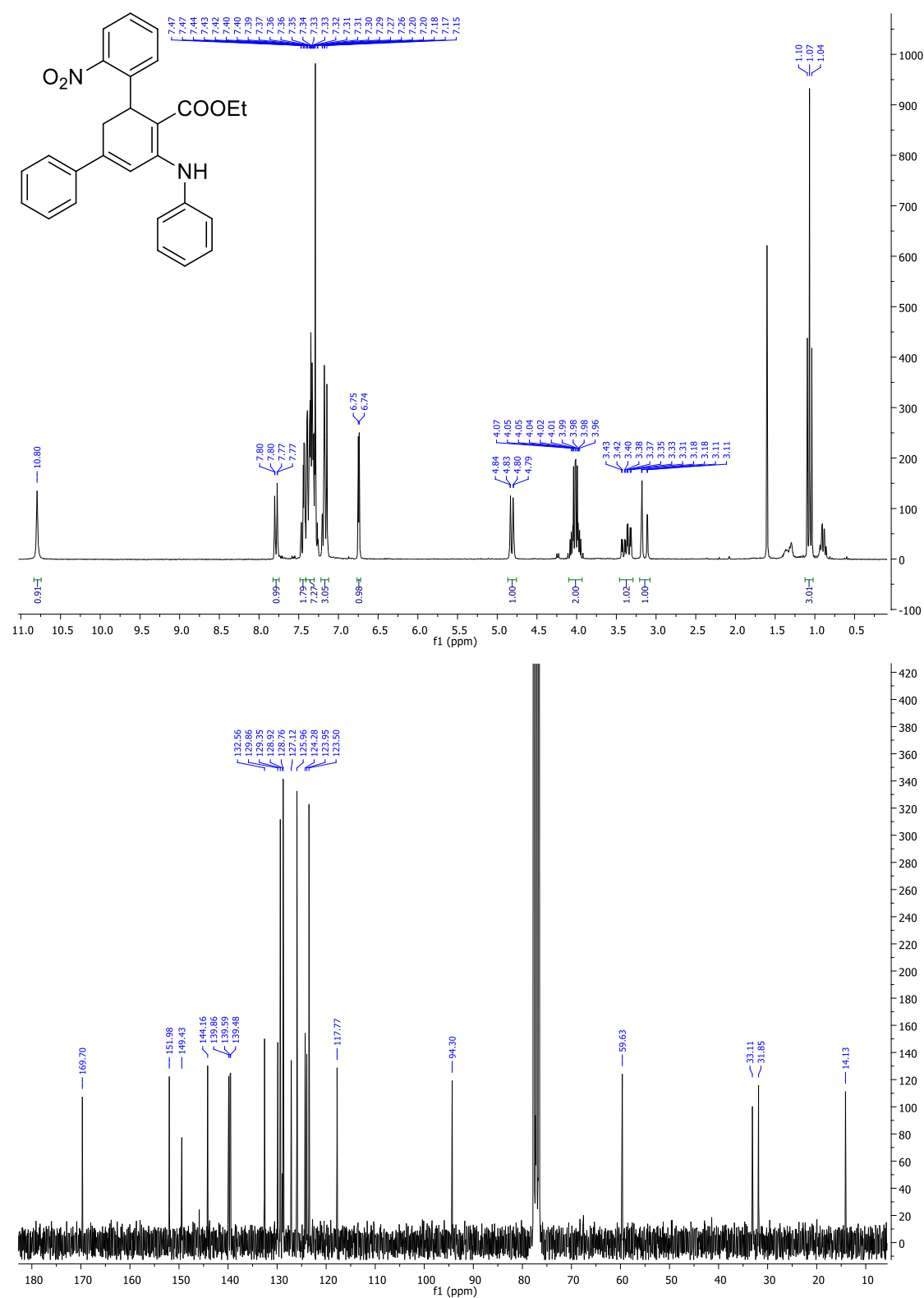
# Ethyl-6-(4-bromophenylamino)-2,4-diphenyl-2,3-dihydrobenzoate (92).

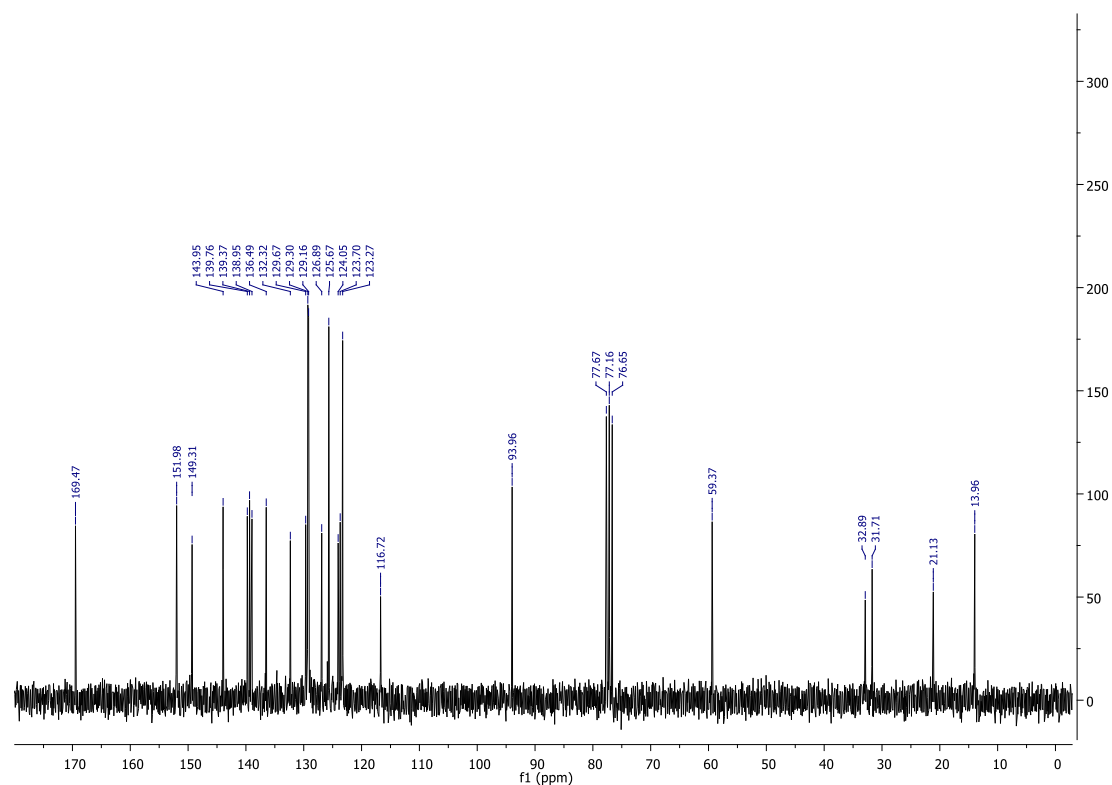
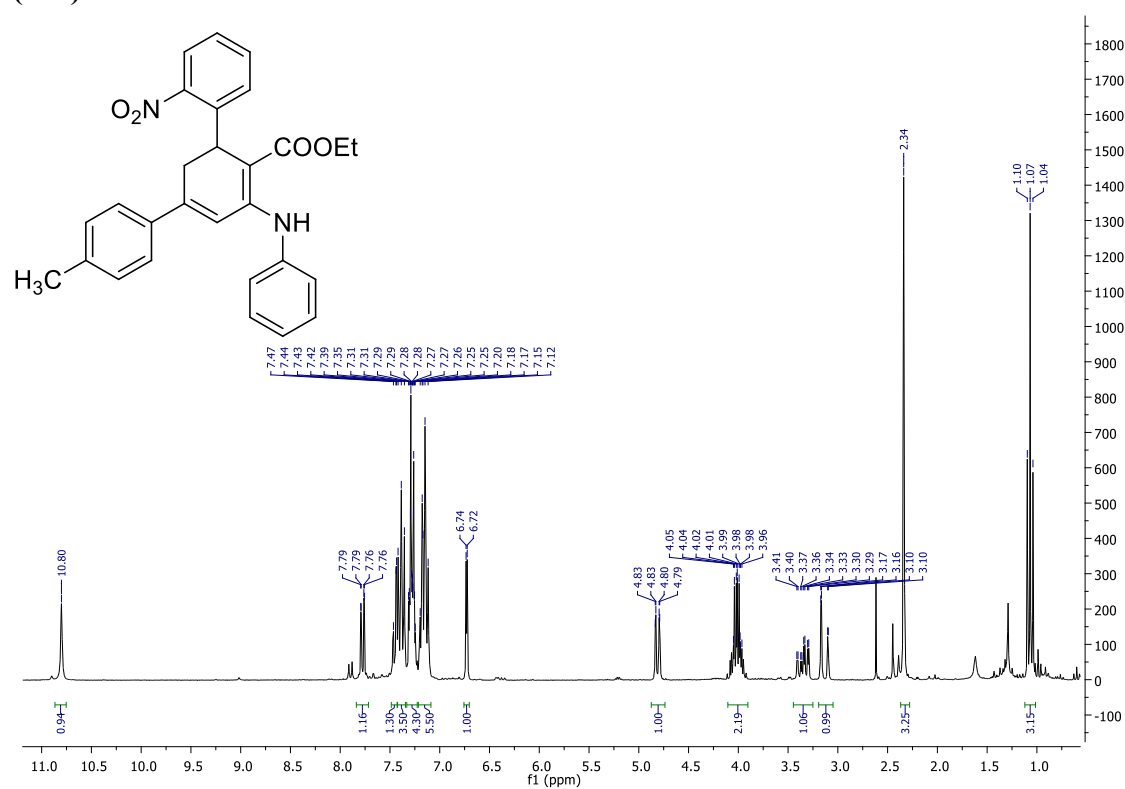


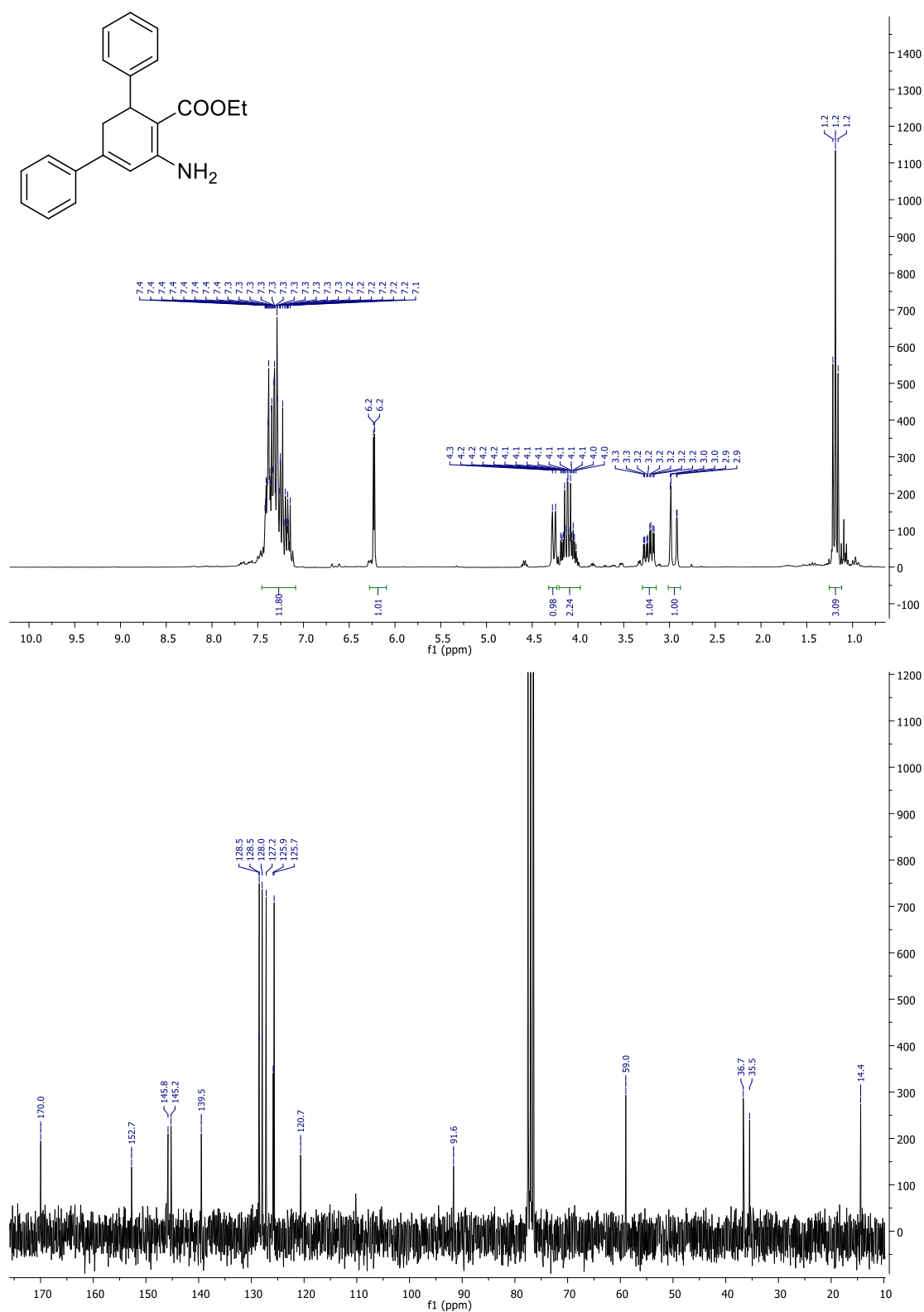
**Ethyl-6-phenylamino-2,4-di-(furan-2-yl)-2,3-dihydrobenzoate (97).**

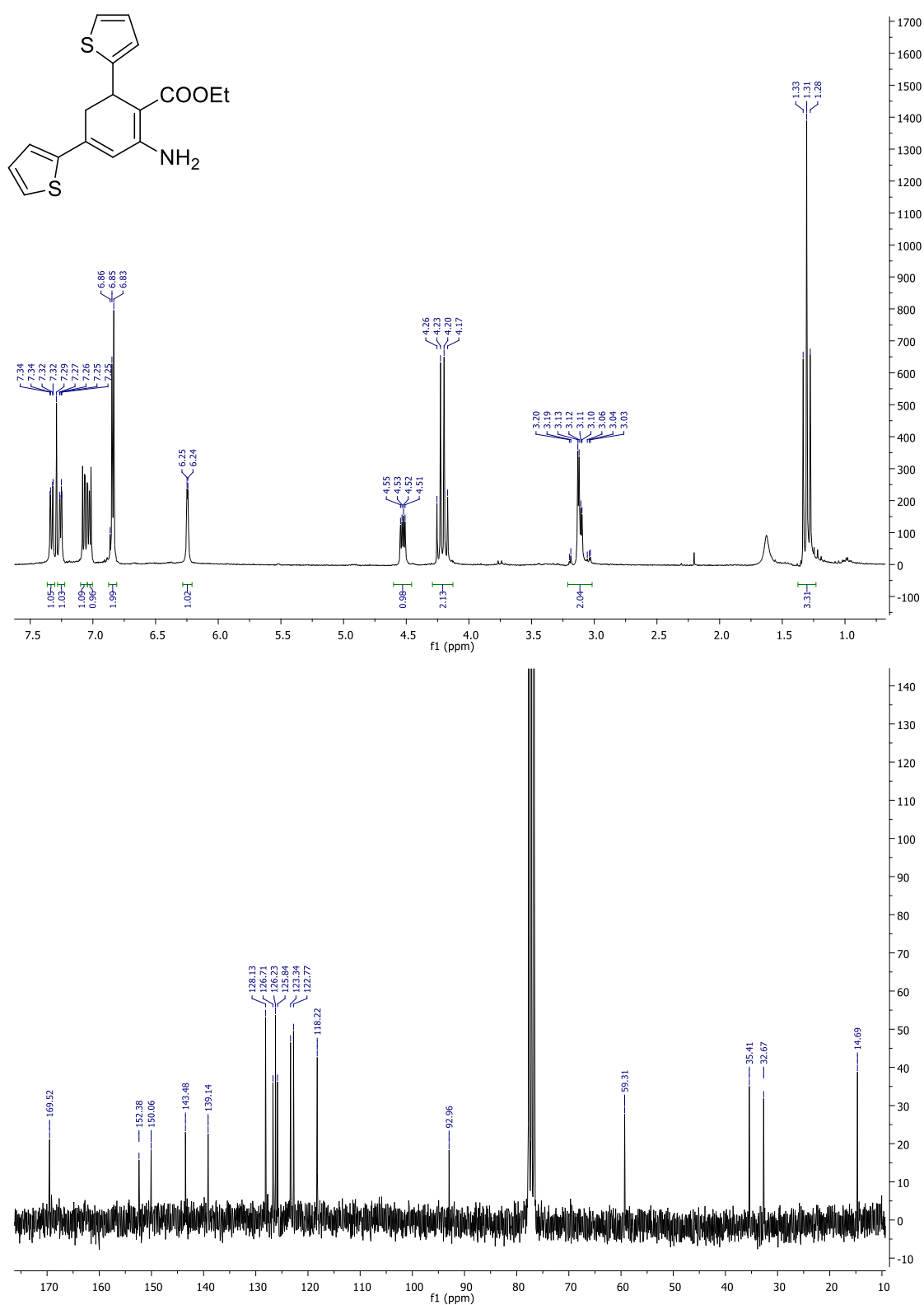


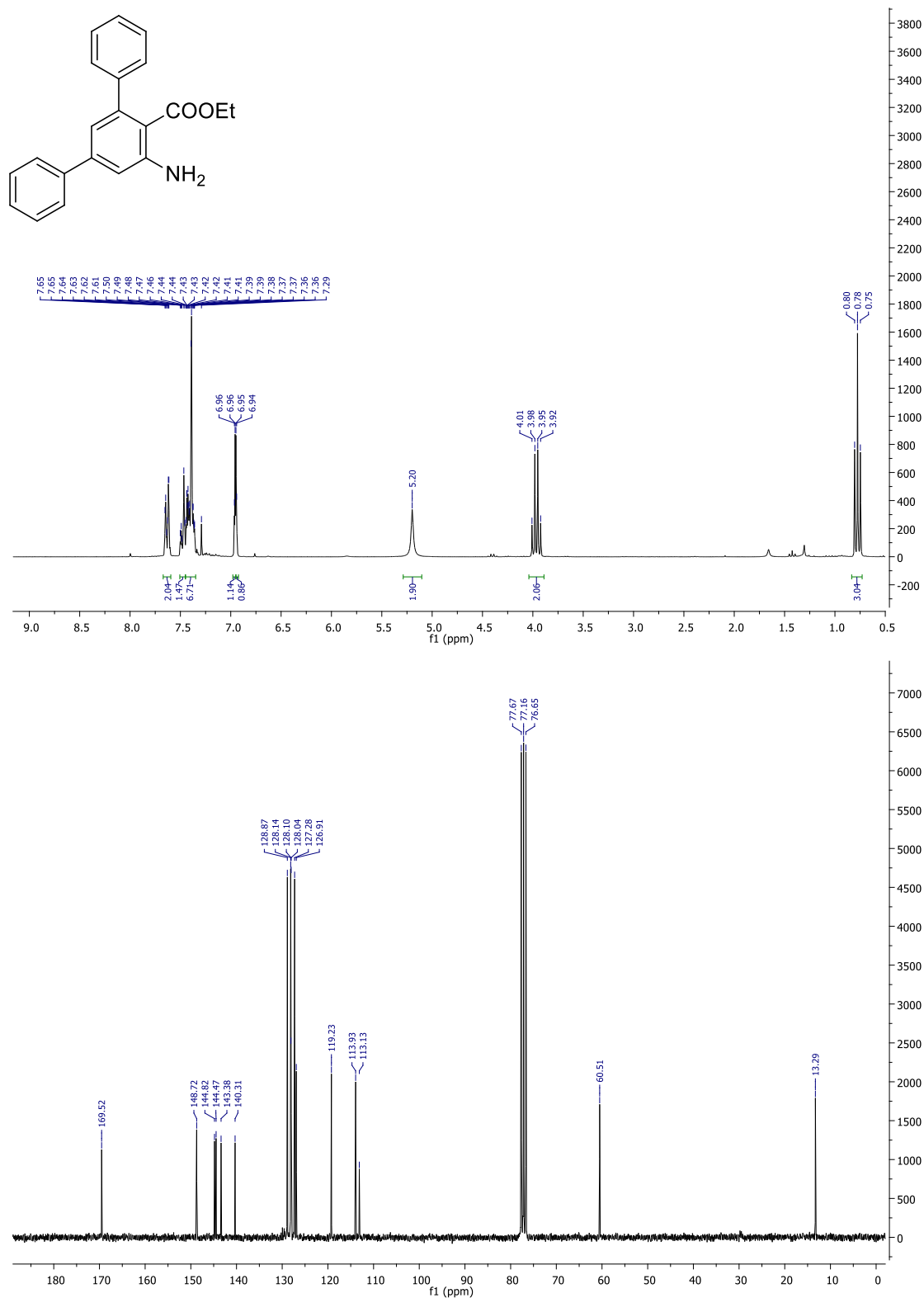
# Ethyl-6-phenylamino-2-(2-nitrophenyl)-4-phenyl-2,3-dihydrobenzoate (99).

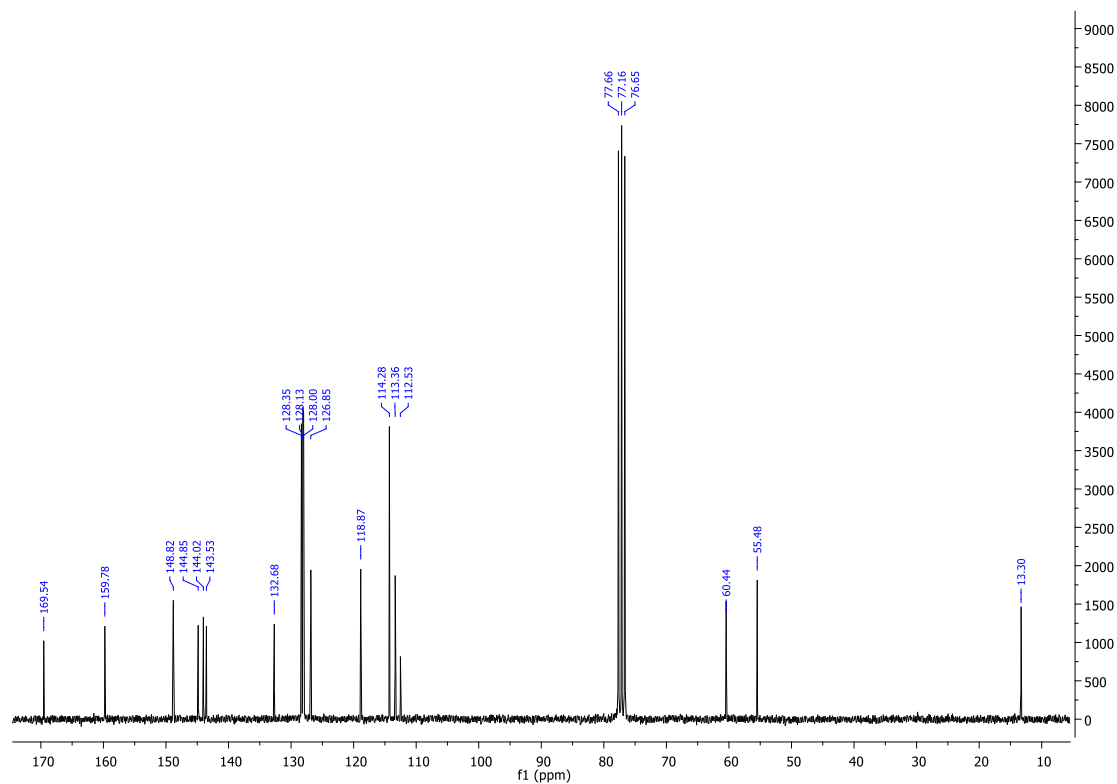
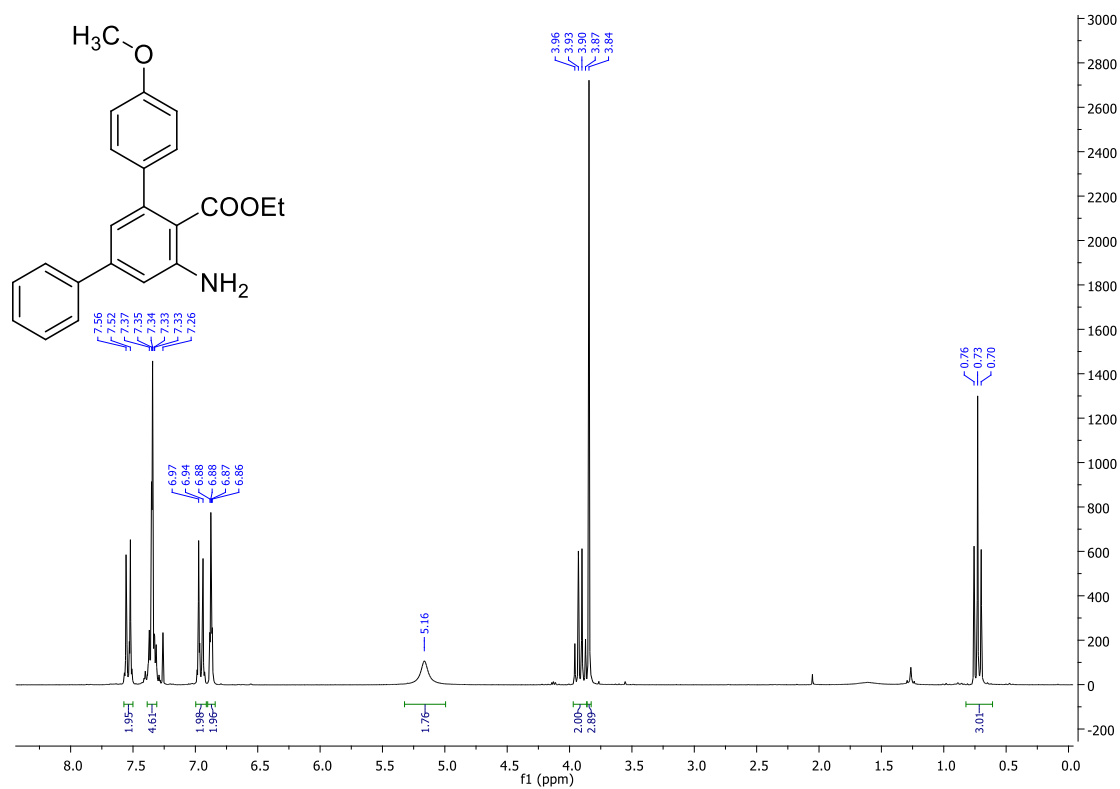


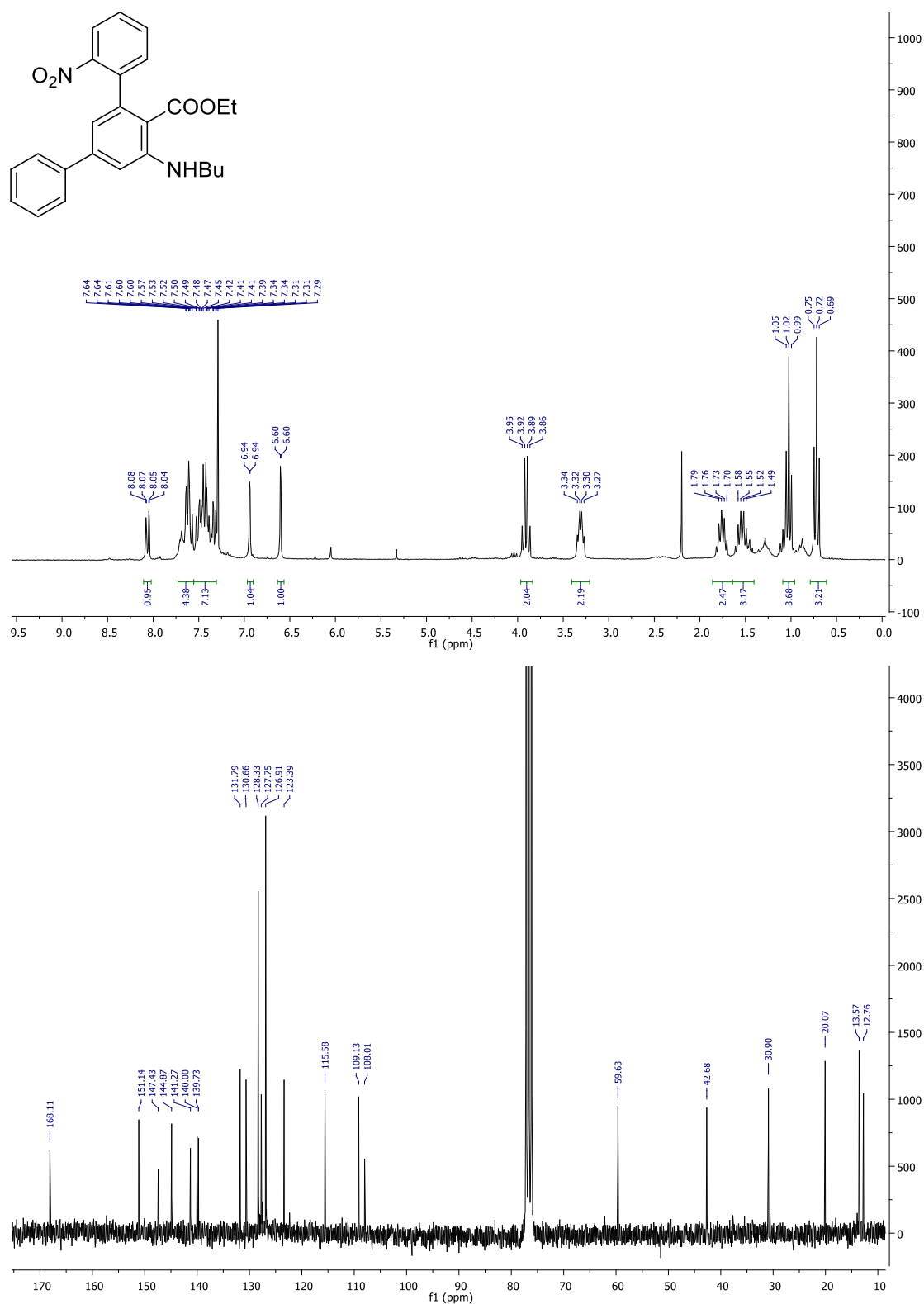
**Ethyl-6-phenylamino-2-(2-nitrophenyl)-4-(4-methylphenyl)-2,3-dihydrobenzoate (108).**

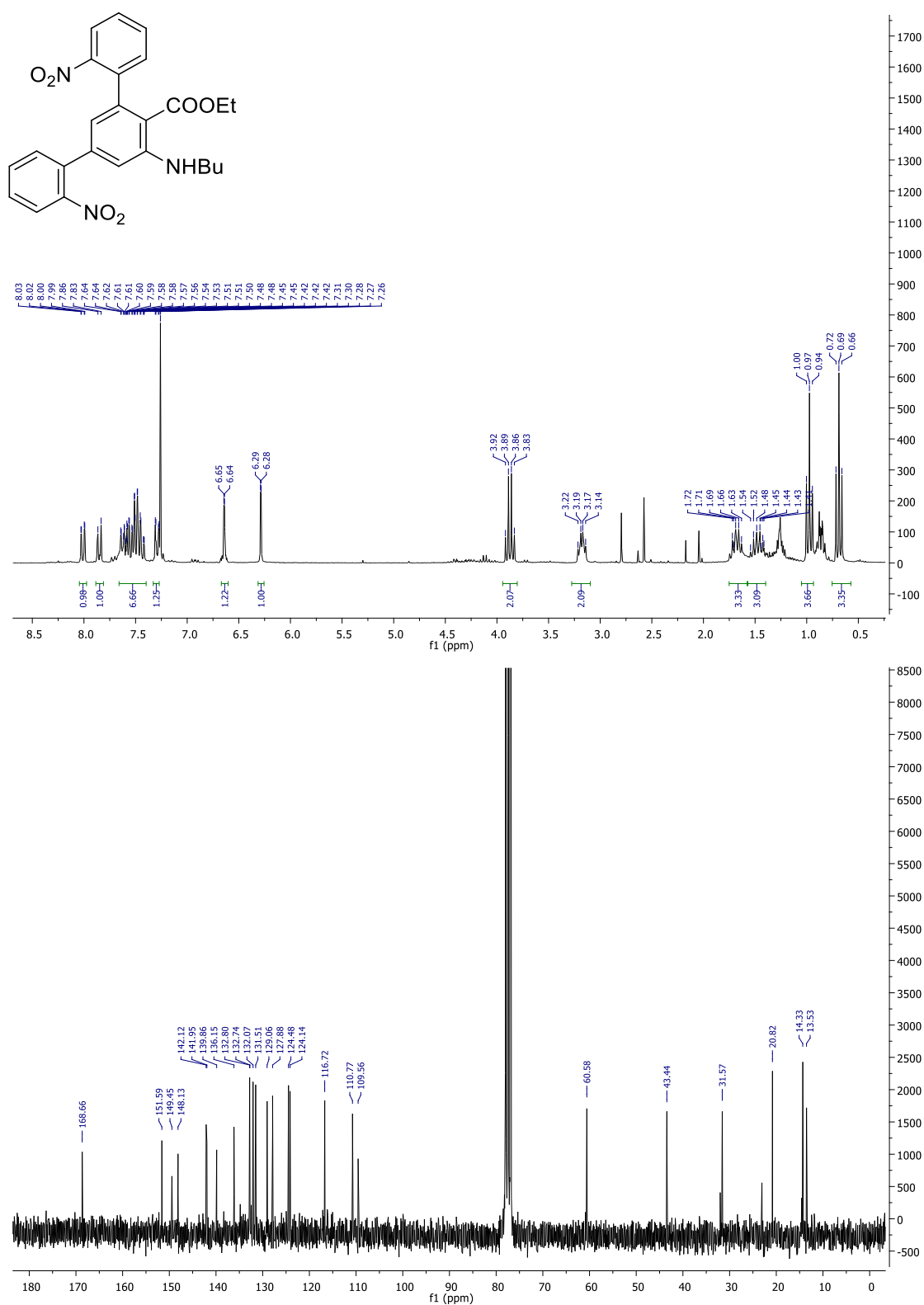
**Ethyl-6-amino-2,4-diphenyl-2,3-dihydrobenzoate (110).**

**Ethyl-6-amino-2,4-di-(thiophen-2-yl)-2,3-dihydrobenzoate (121).**

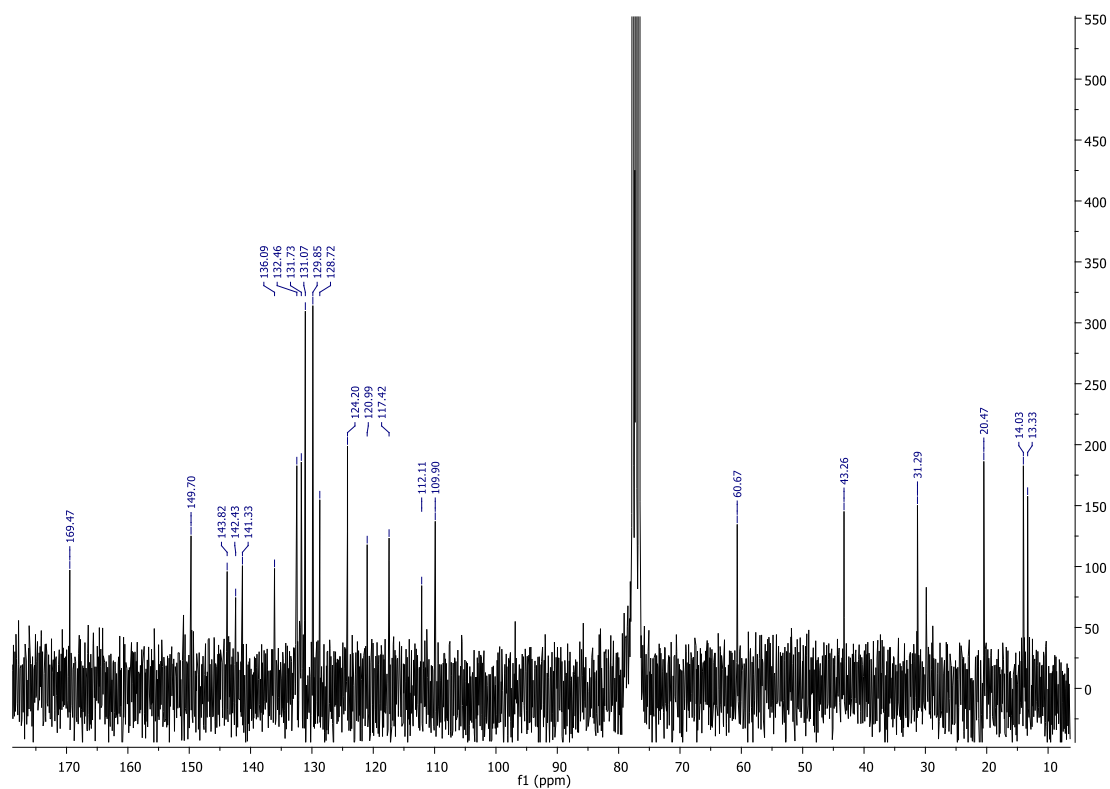
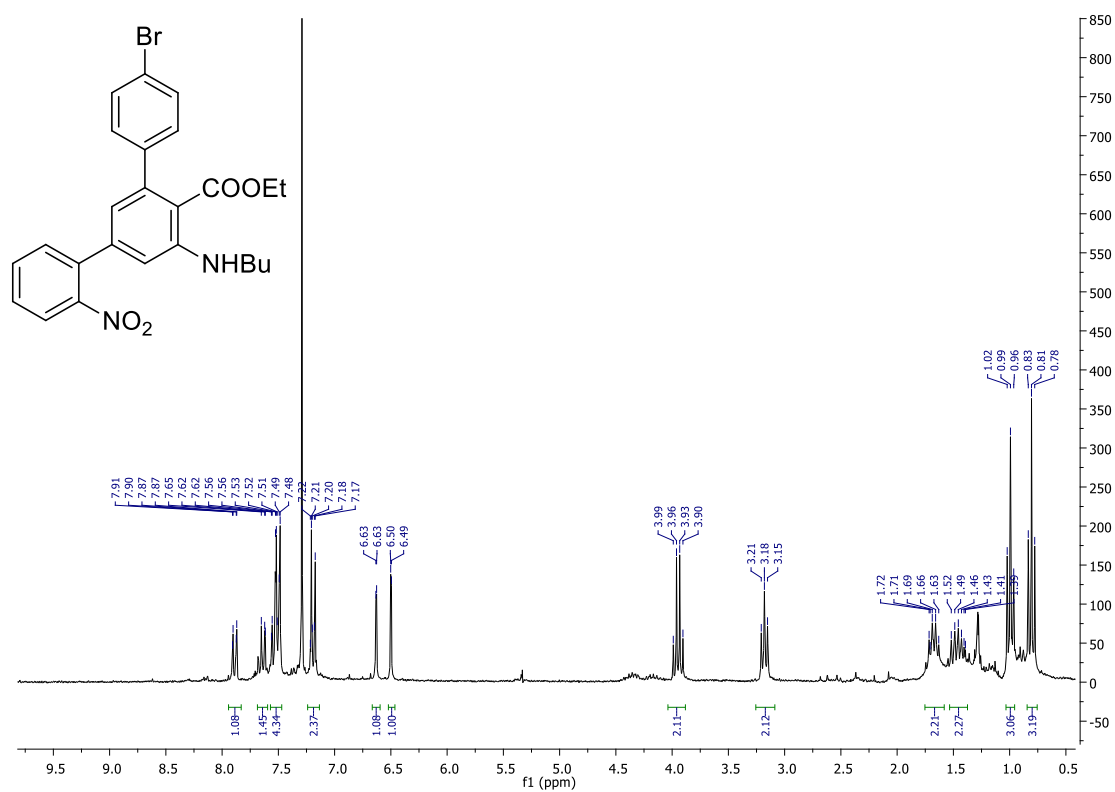
**Ethyl-6-amino-2,4-diphenyl-benzoate (129).**

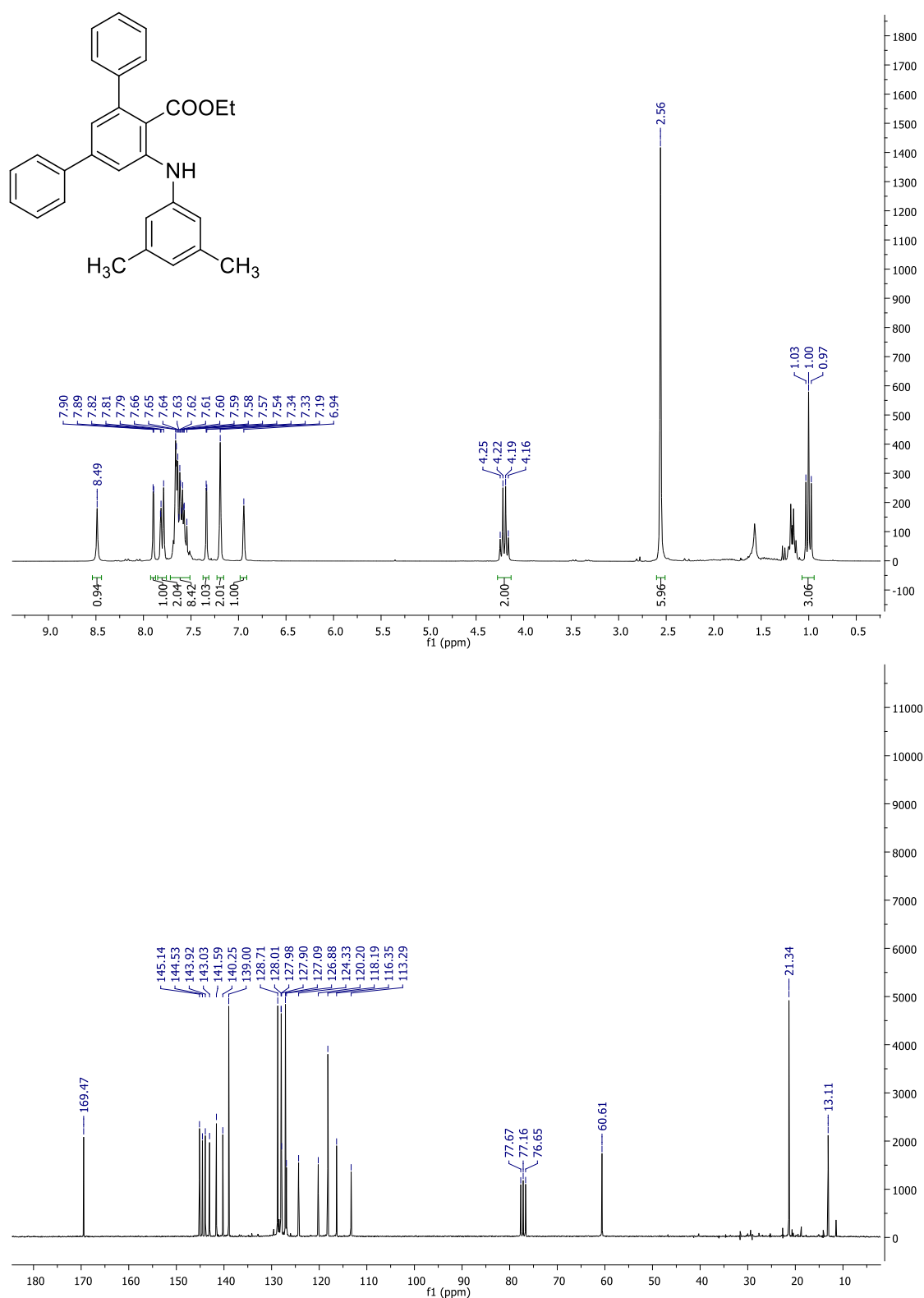
**Ethyl-6-amino-2-phenyl-4-(4-methoxyphenyl)-benzoate (133).**

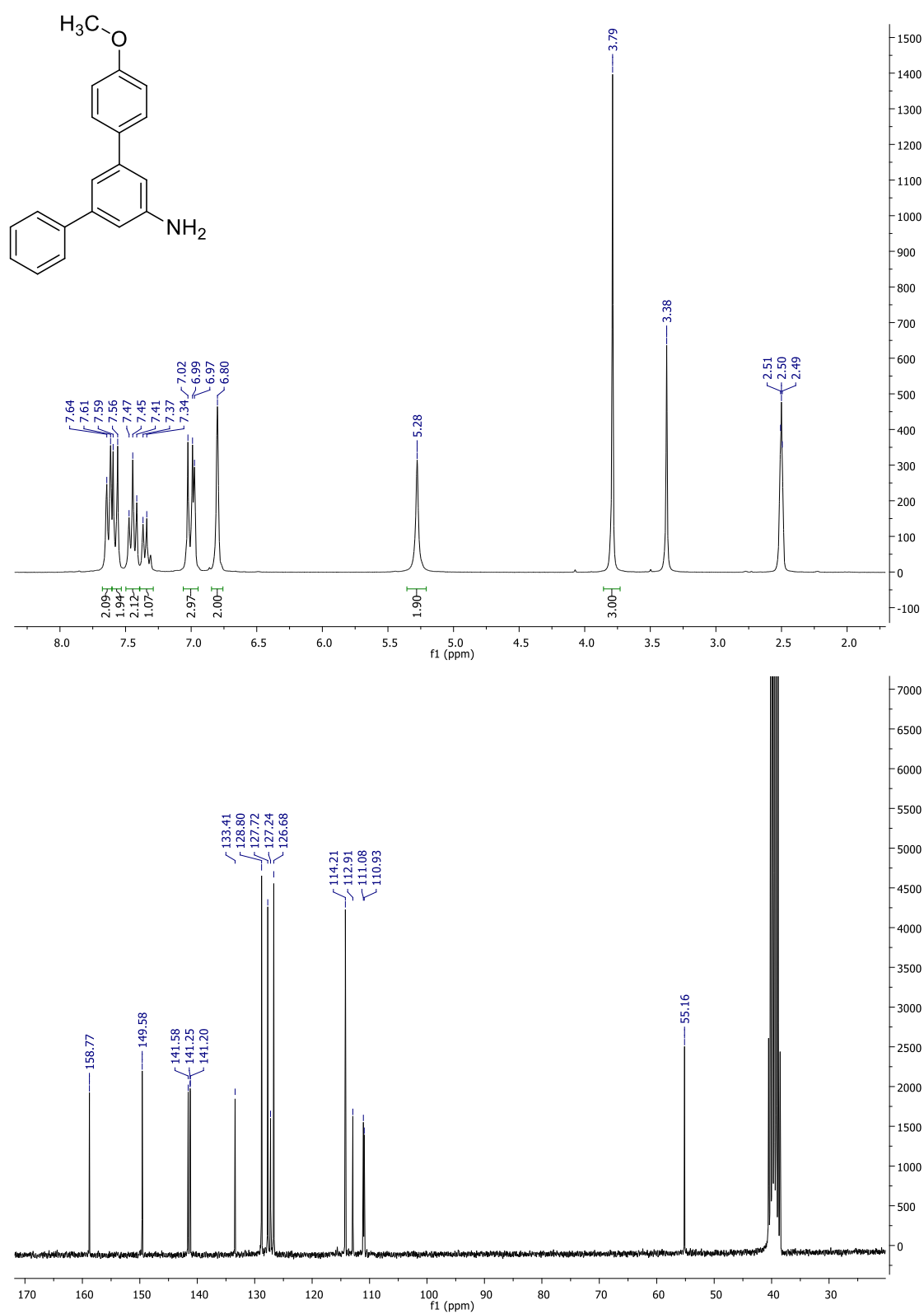
**Ethyl-6-butylamino-2-(2-nitrophenyl)-4-phenyl-benzoate (138).**

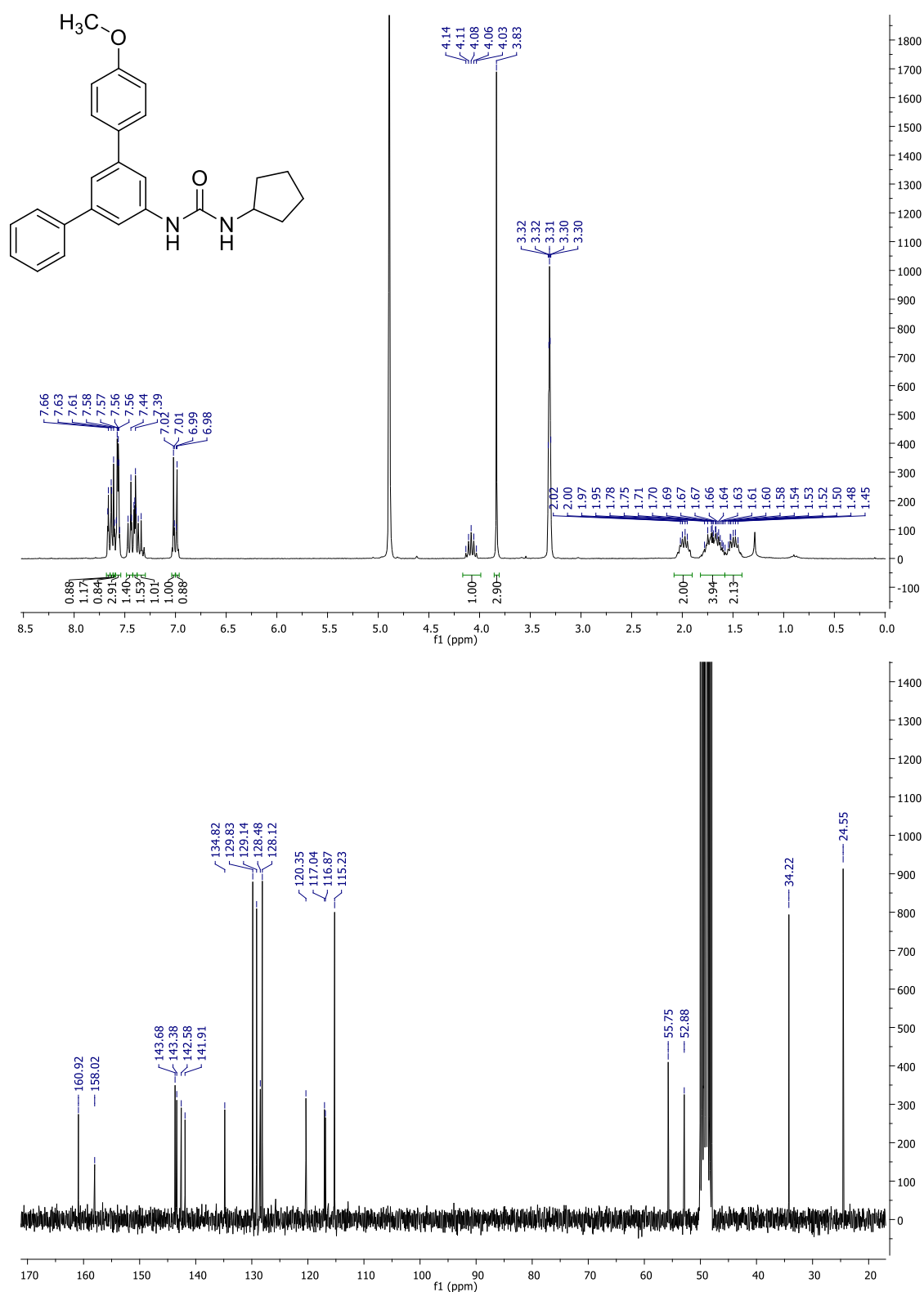
**Ethyl-6-butylamino-2,4-di-(2-nitrophenyl)-benzoate (139).**

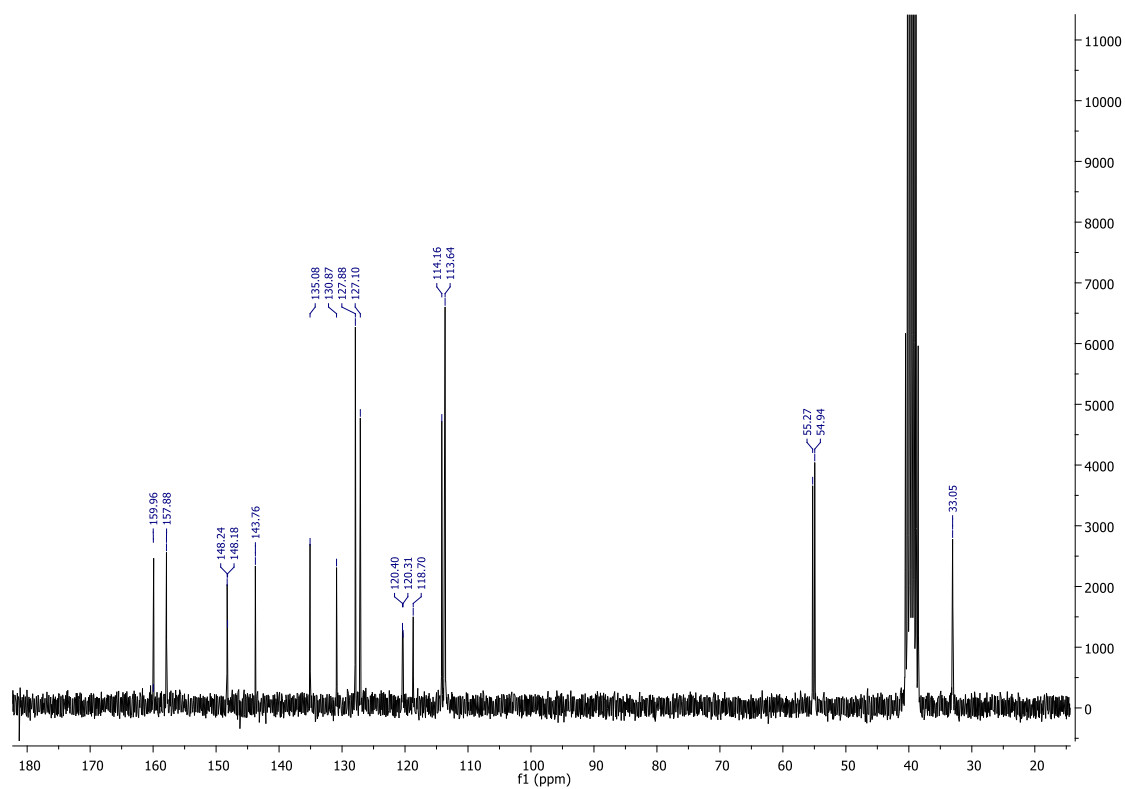
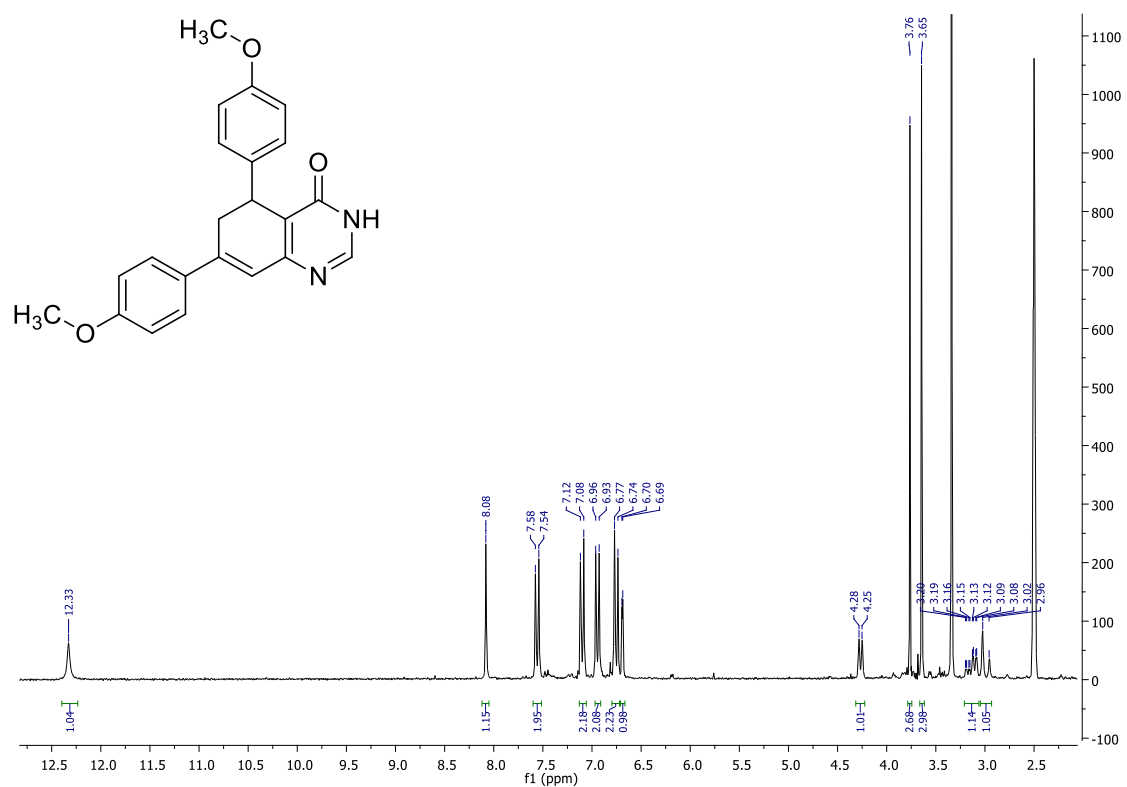


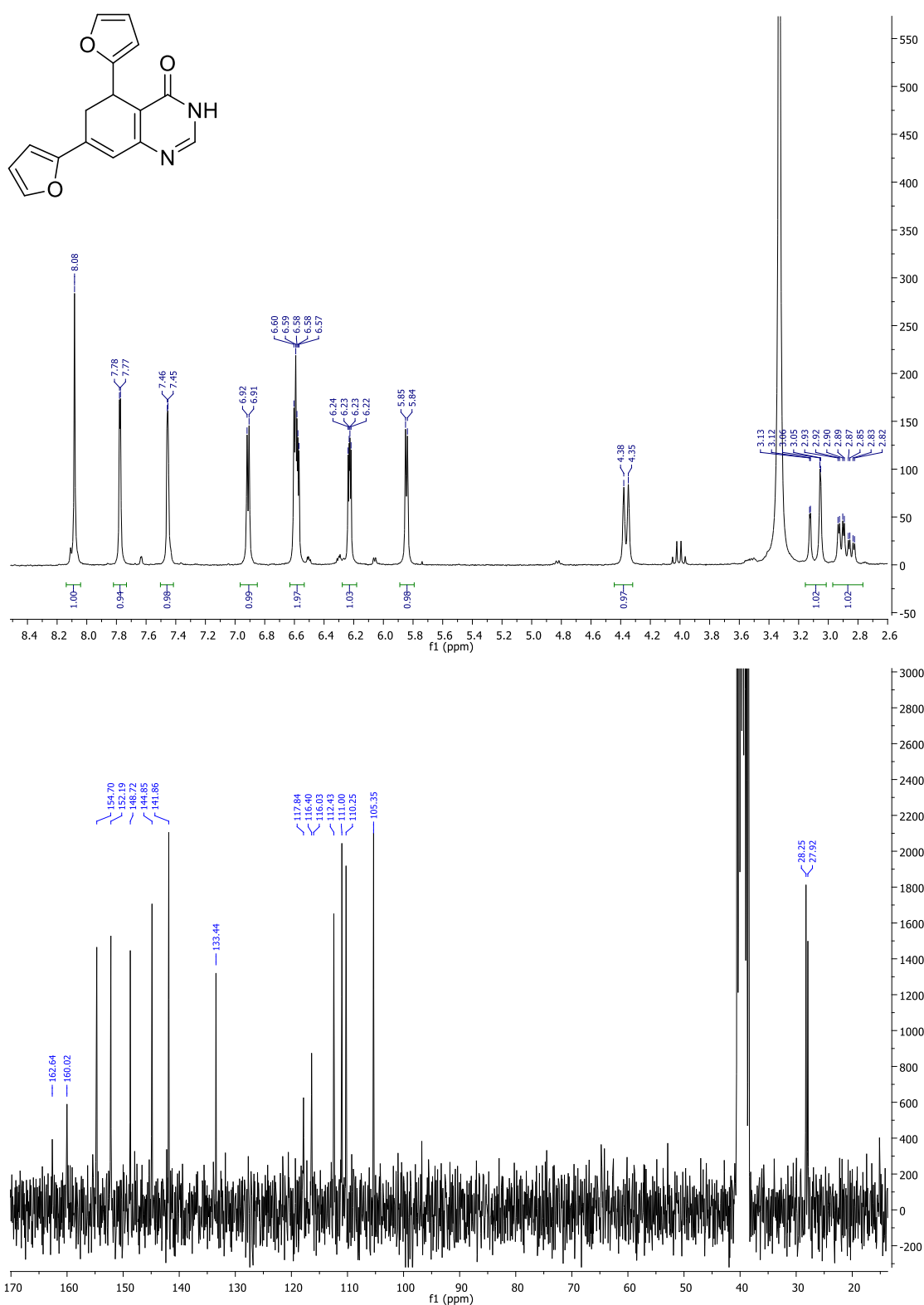
**Ethyl-6-butylamino-2-(4-bromophenyl)-4-(2-nitrophenyl)-benzoate (142).**

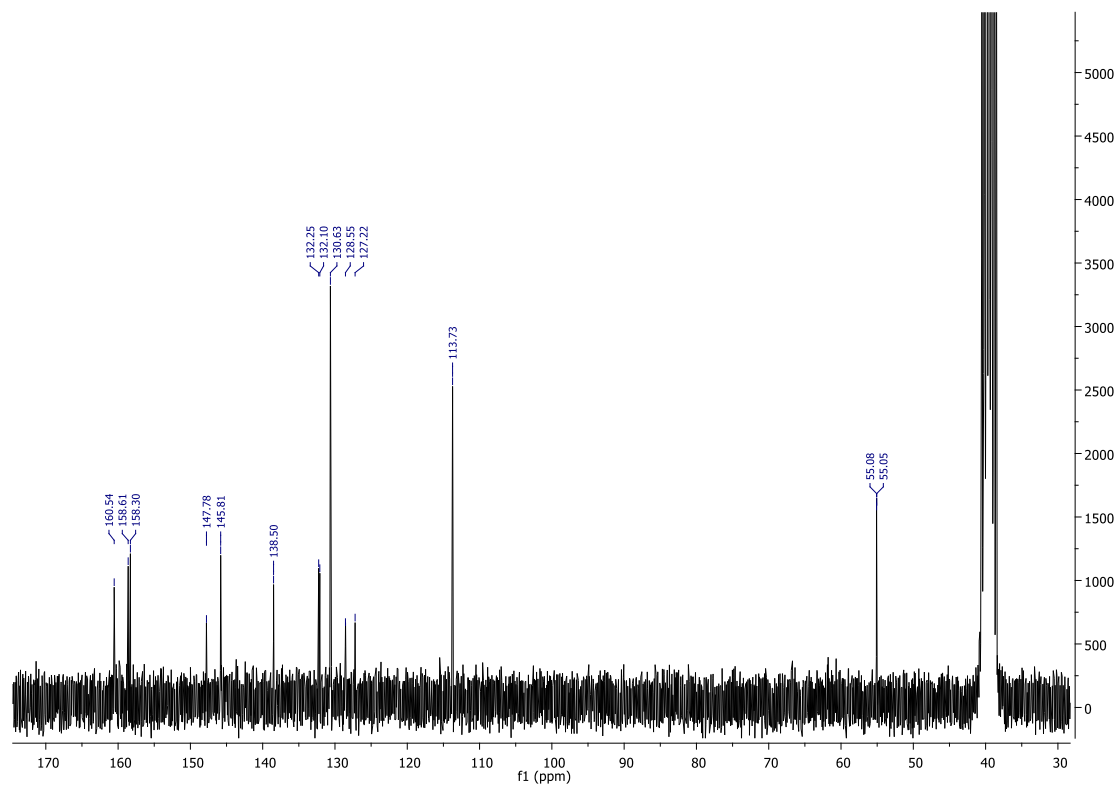
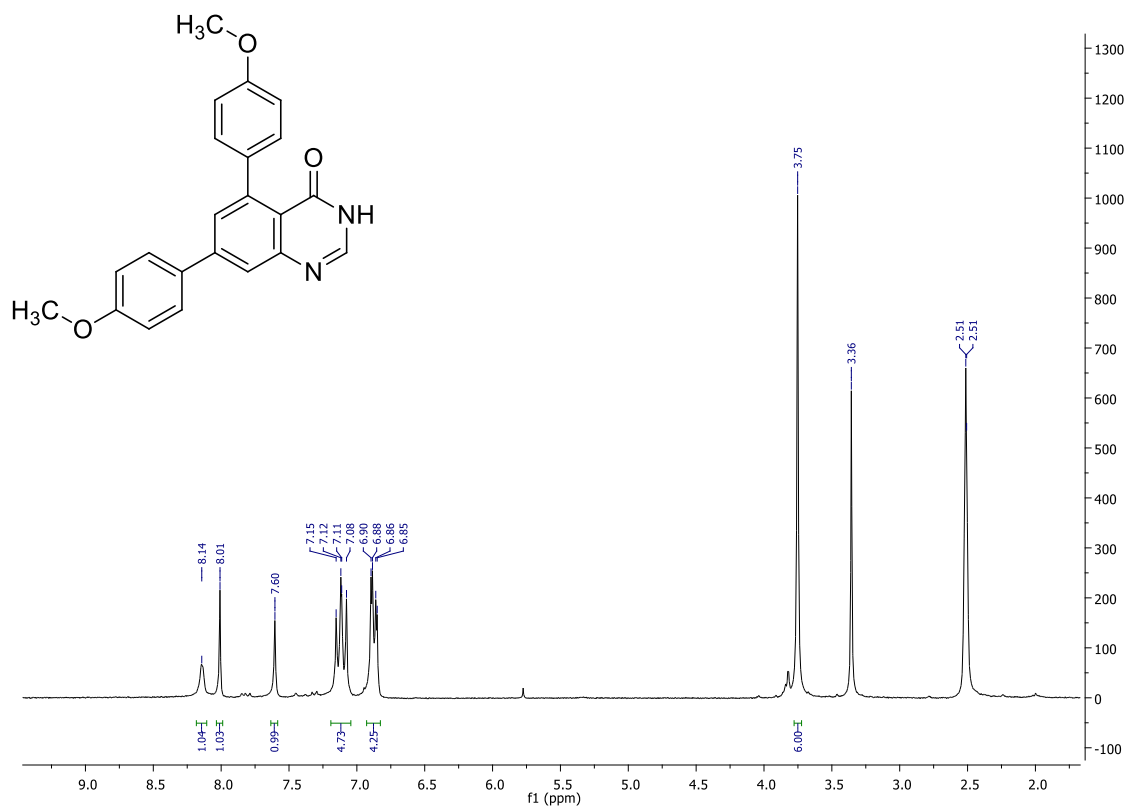
**Ethyl-6-(3,5-dimethylphenyl)-amino-2,4-diphenyl-benzoate (155).**

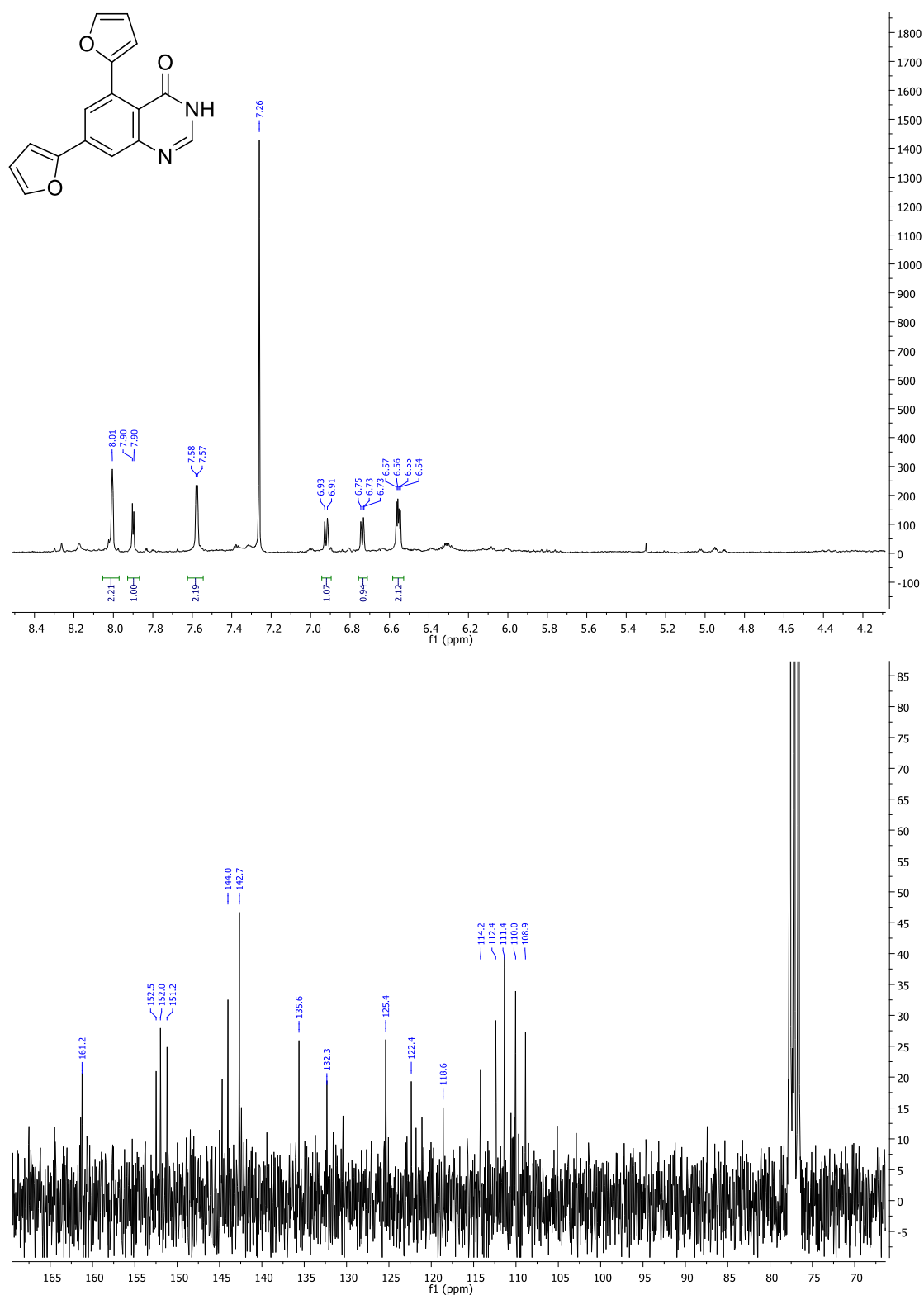
**4-Methoxy-5'-amino-m-terphenyl (179).**

**1-([4-Methoxy-*m*-terphenyl]-5'-yl)-3-cyclopentylurea (186).**

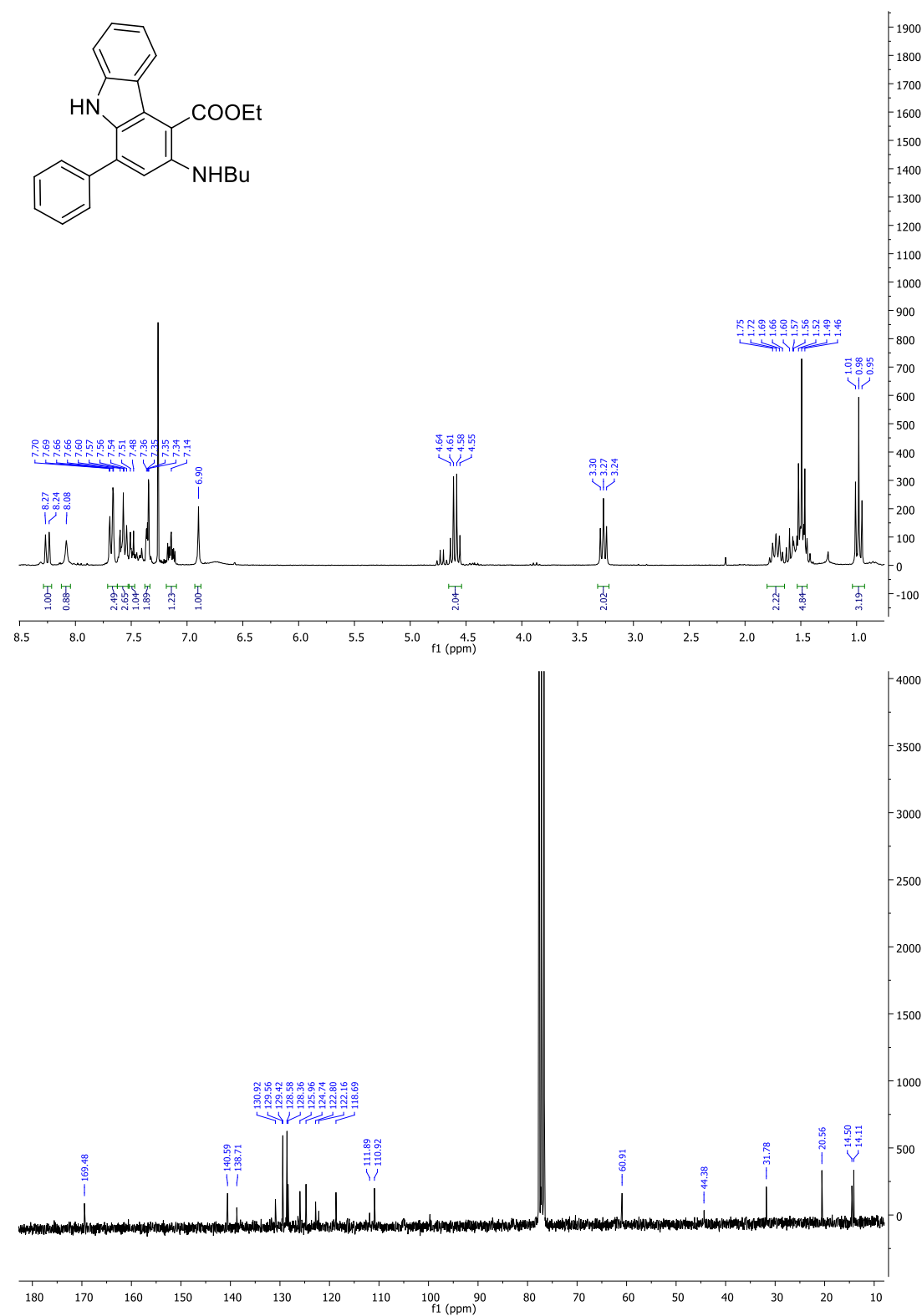
**5,7-Bis-(4-methoxyphenyl)-5,6-dihydroquinazolin-4(3H)-one (190).**

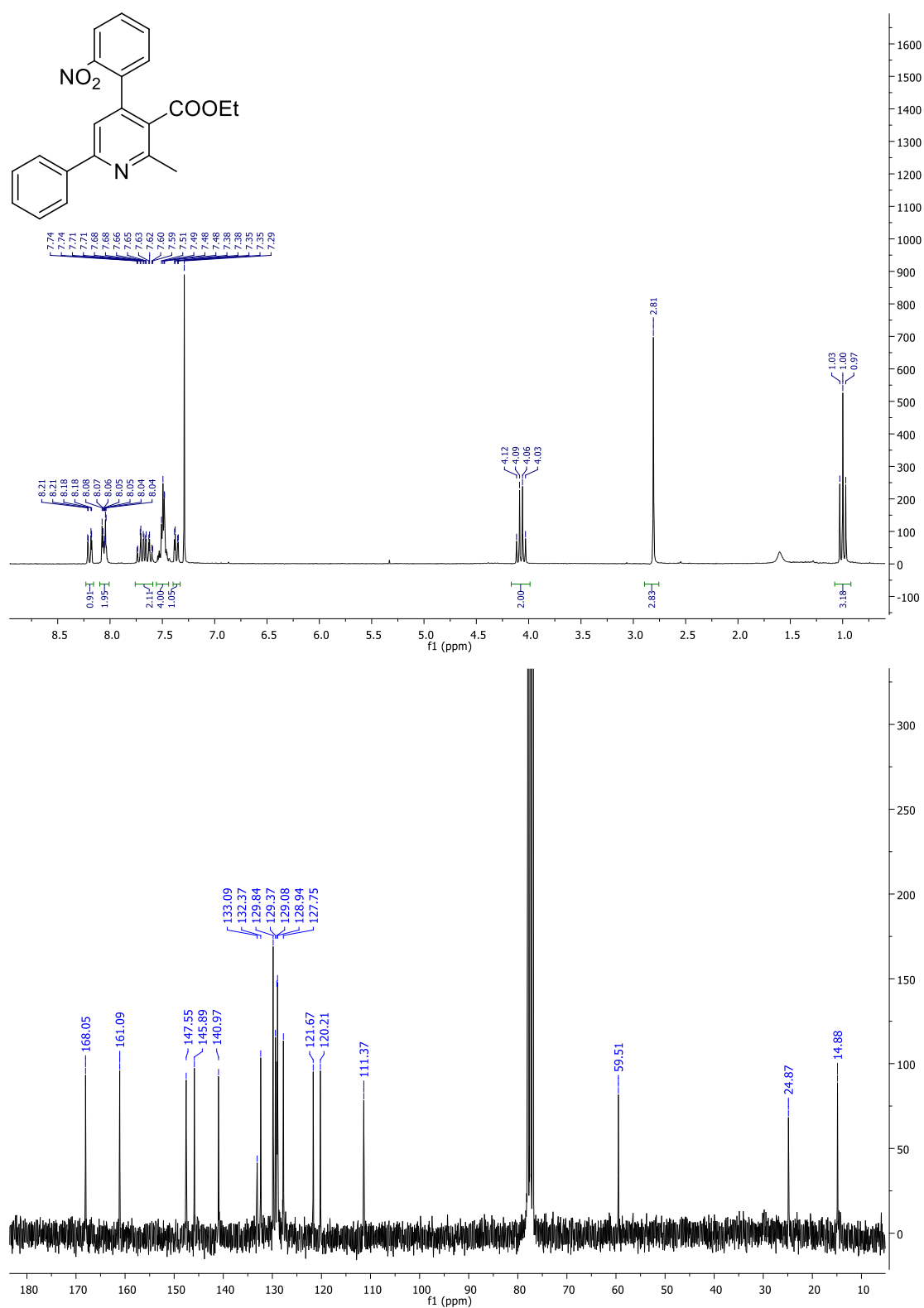
**5,7-Bis-(2-furyl)-5,6-dihydroquinazolin-4(3H)-one (200).**

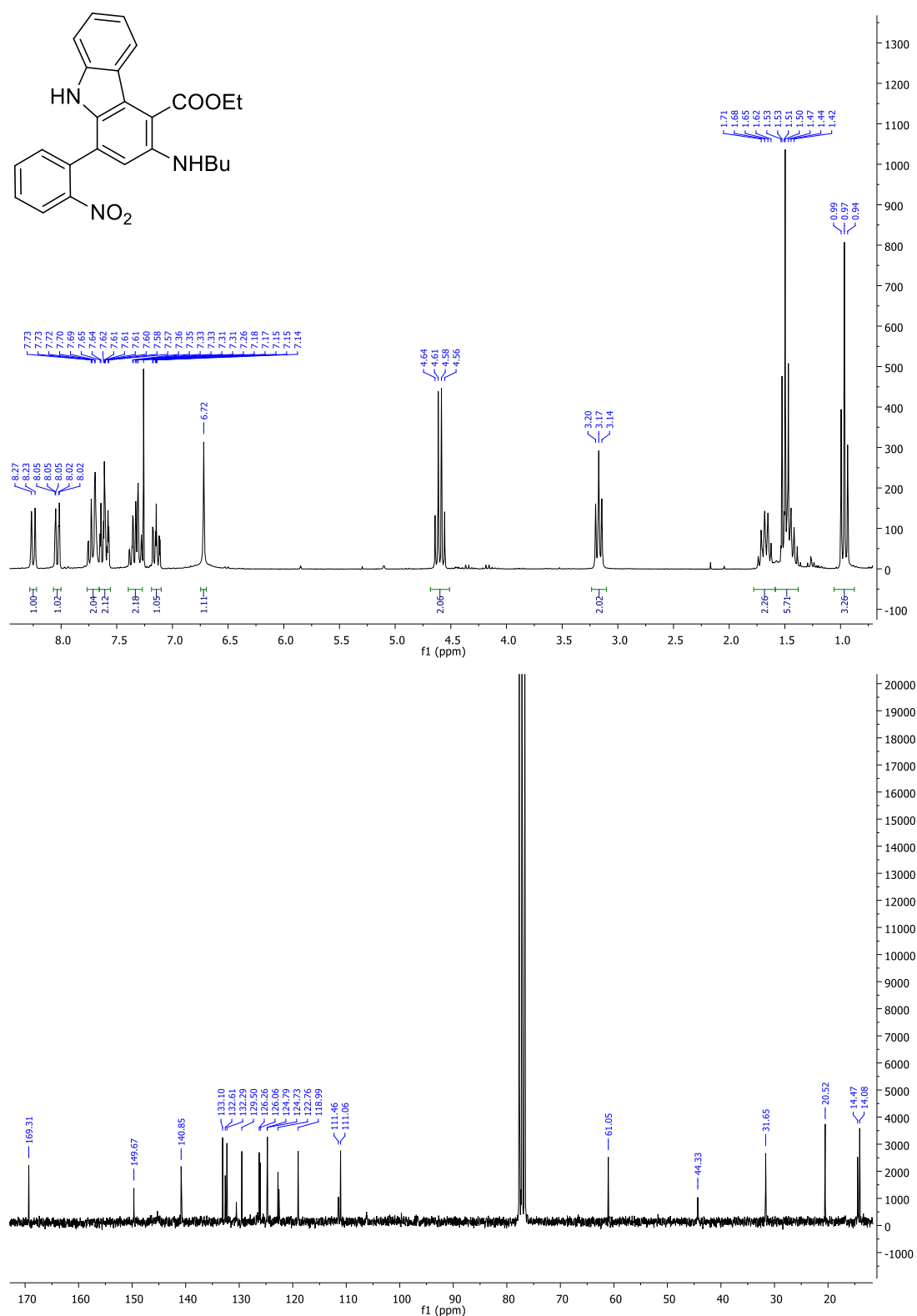
**5,7-Bis(4-methoxyphenyl)quinazolin-4(3H)-one (205).**

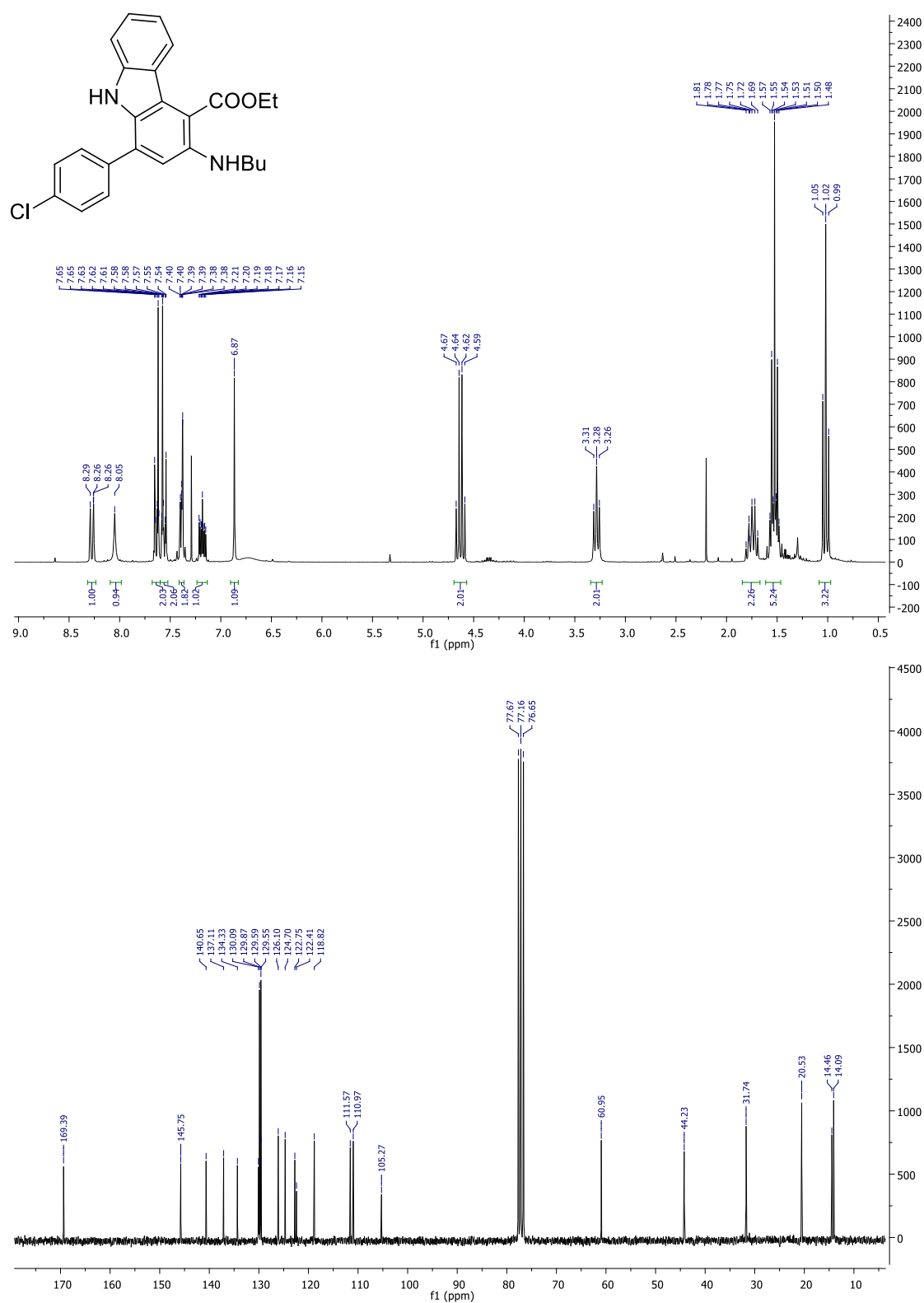
**5,7-Bis-(2-furyl)-quinazolin-4(3H)-one (211).**

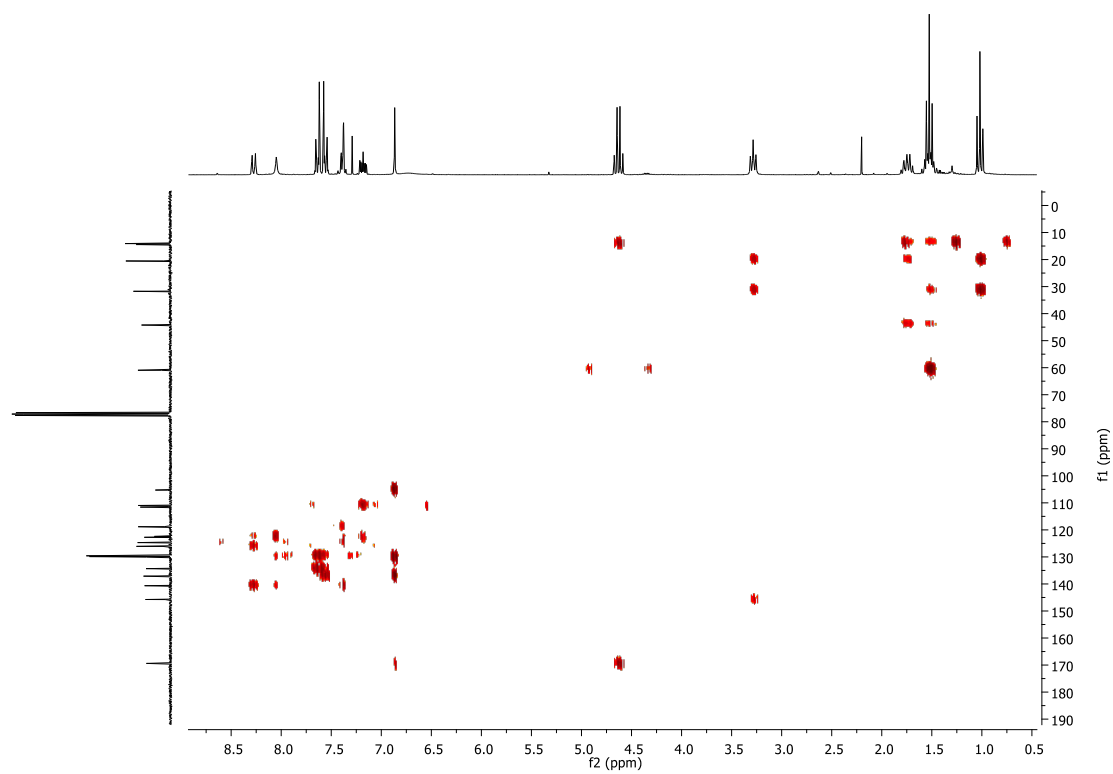
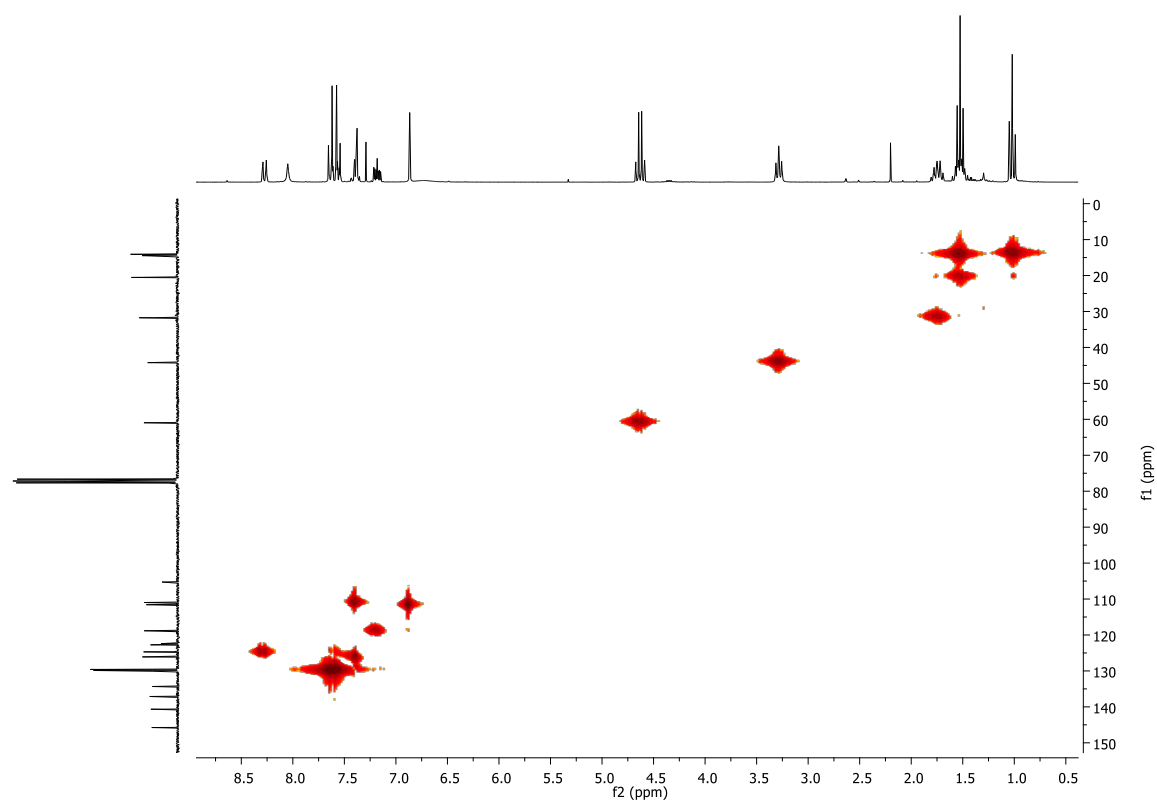


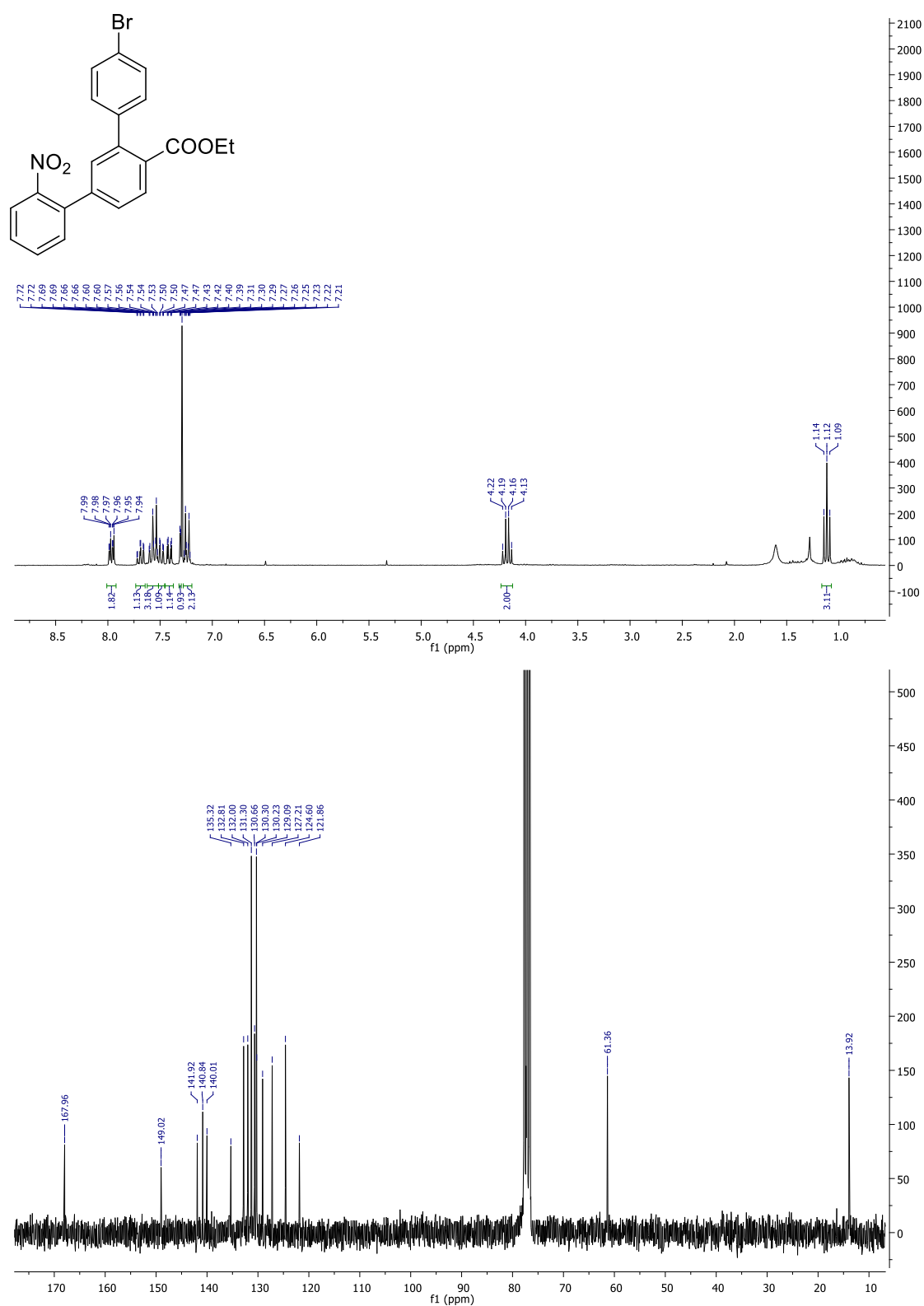
**Ethyl 3-(butylamino)-1-phenyl-9H-carbazole-4-carboxylate (212).**

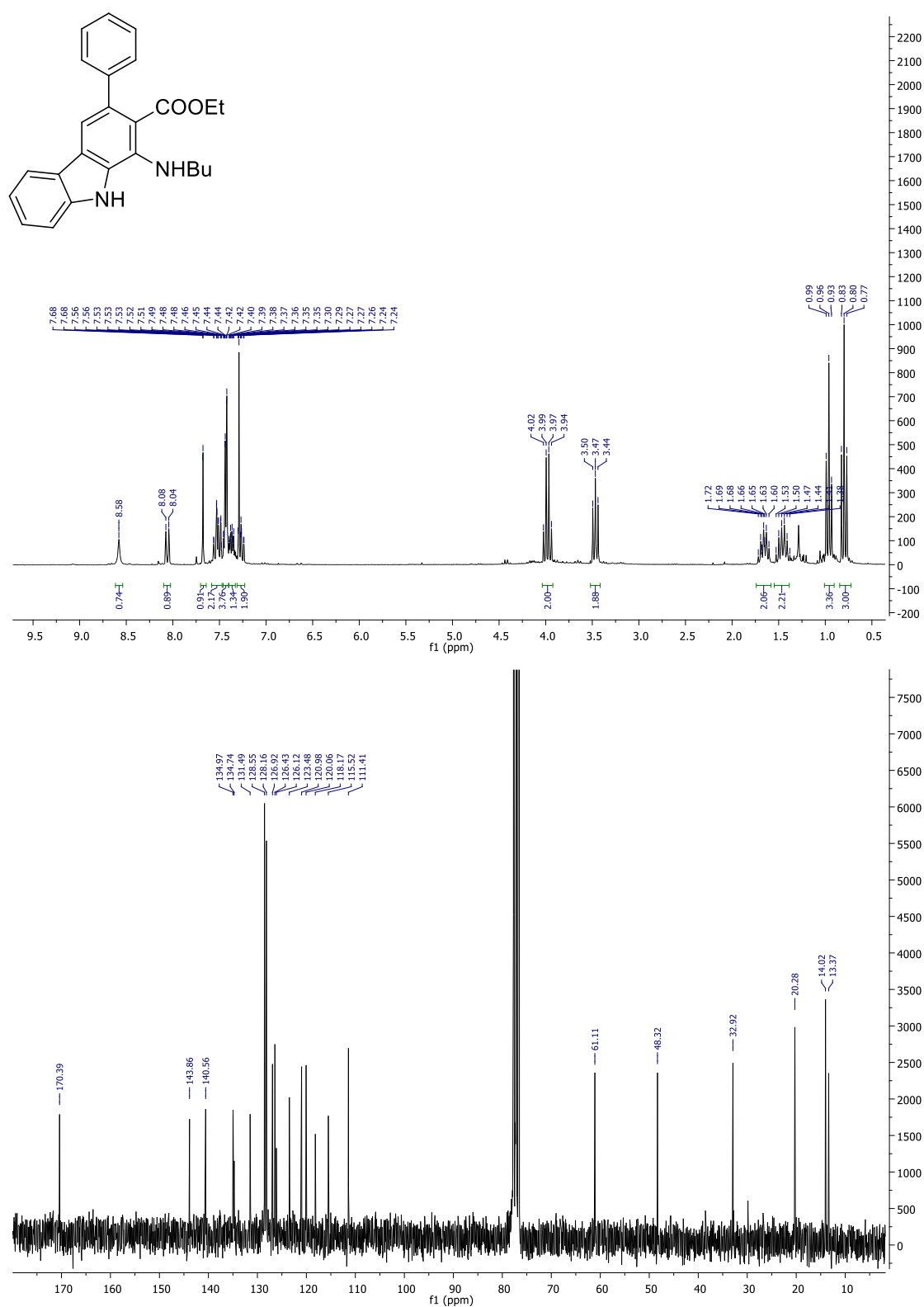
**Ethyl 2-methyl-4-(2-nitrophenyl)-6-phenylpyridine-3-carboxylate (213).**

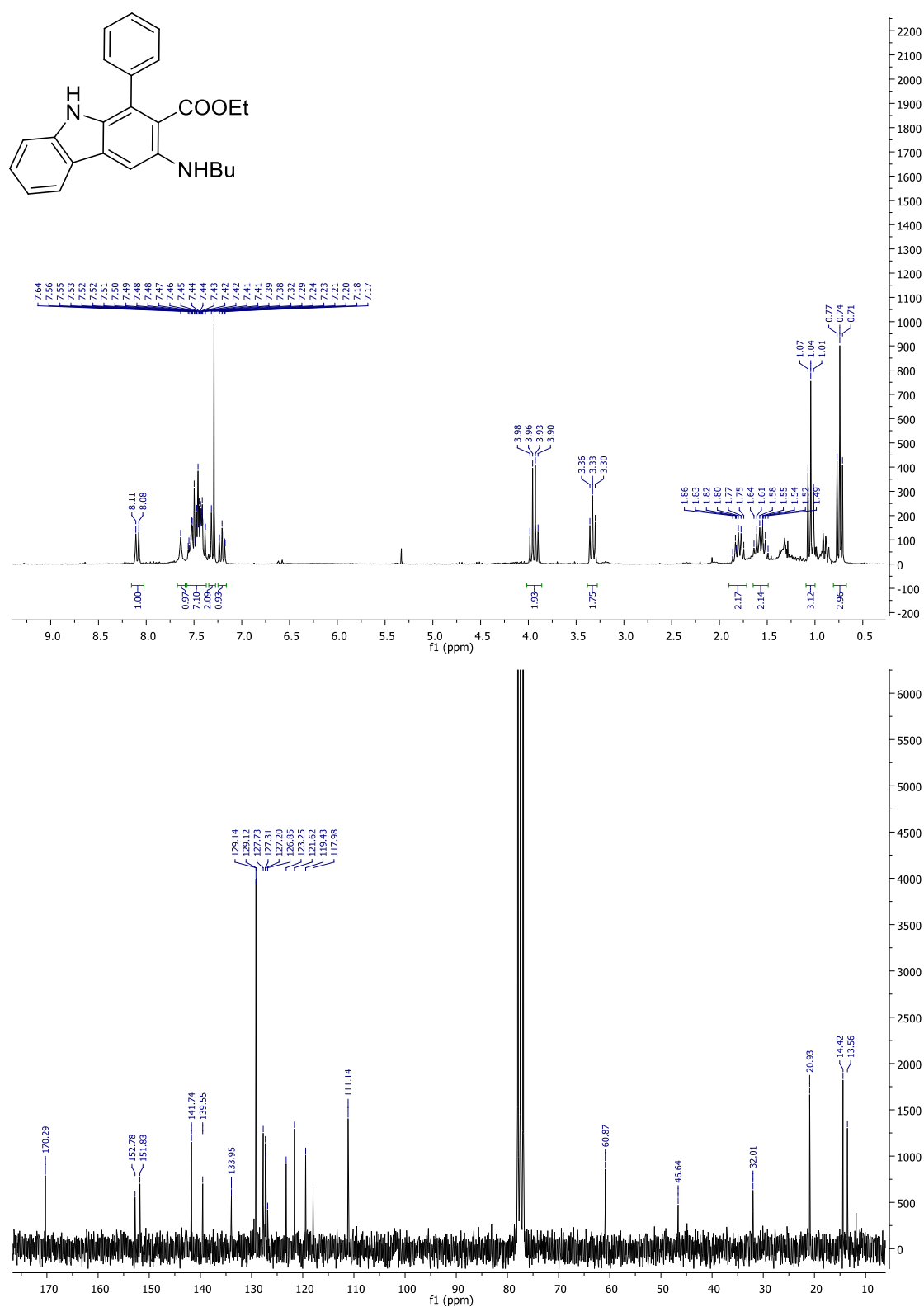
**Ethyl 3-(butylamino)-1-(2-nitrophenyl)-9H-carbazole-4-carboxylate (216).**

**Ethyl 3-(butylamino)-1-(4-chlorophenyl)-9H-carbazole-4-carboxylate (224).**

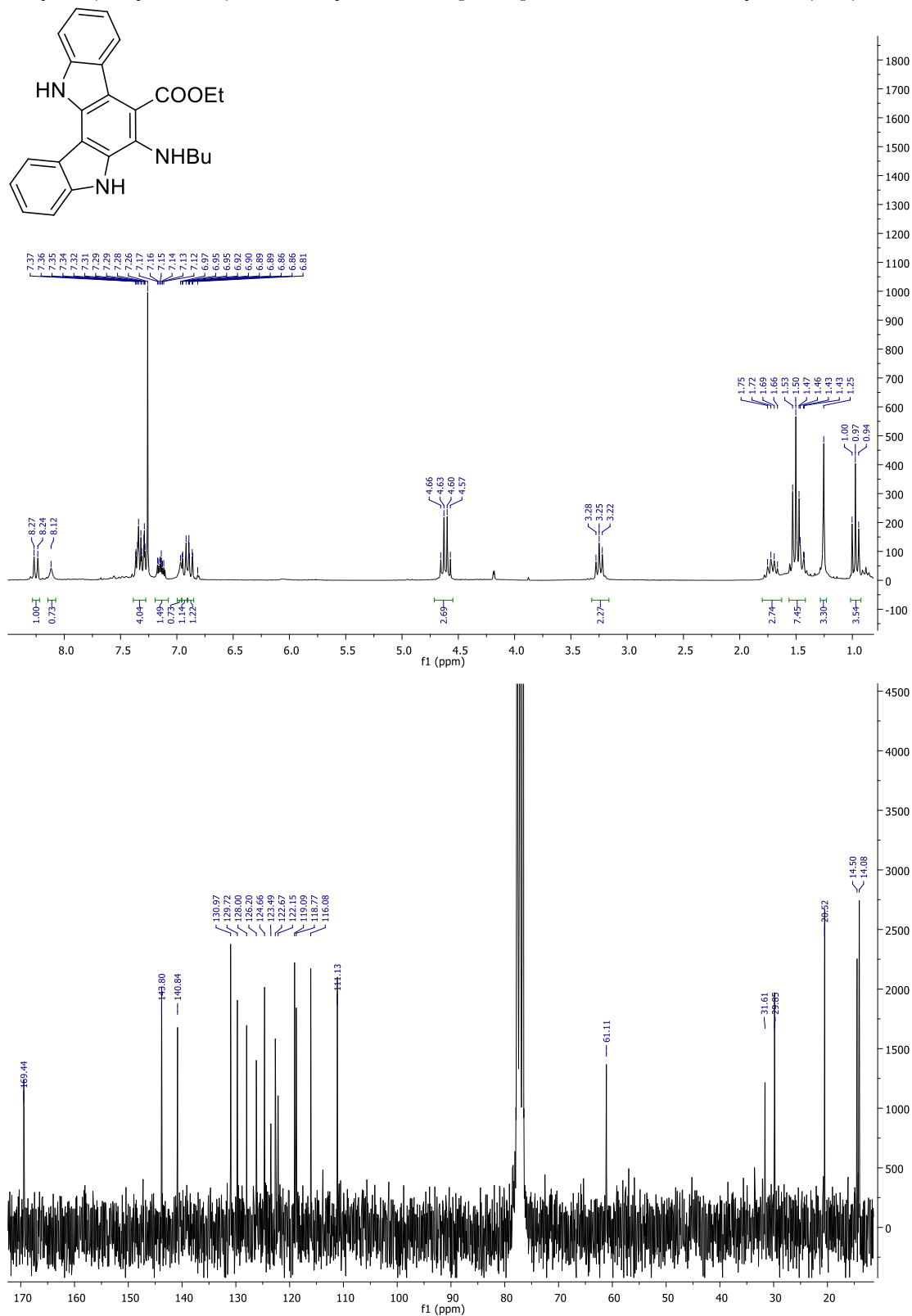


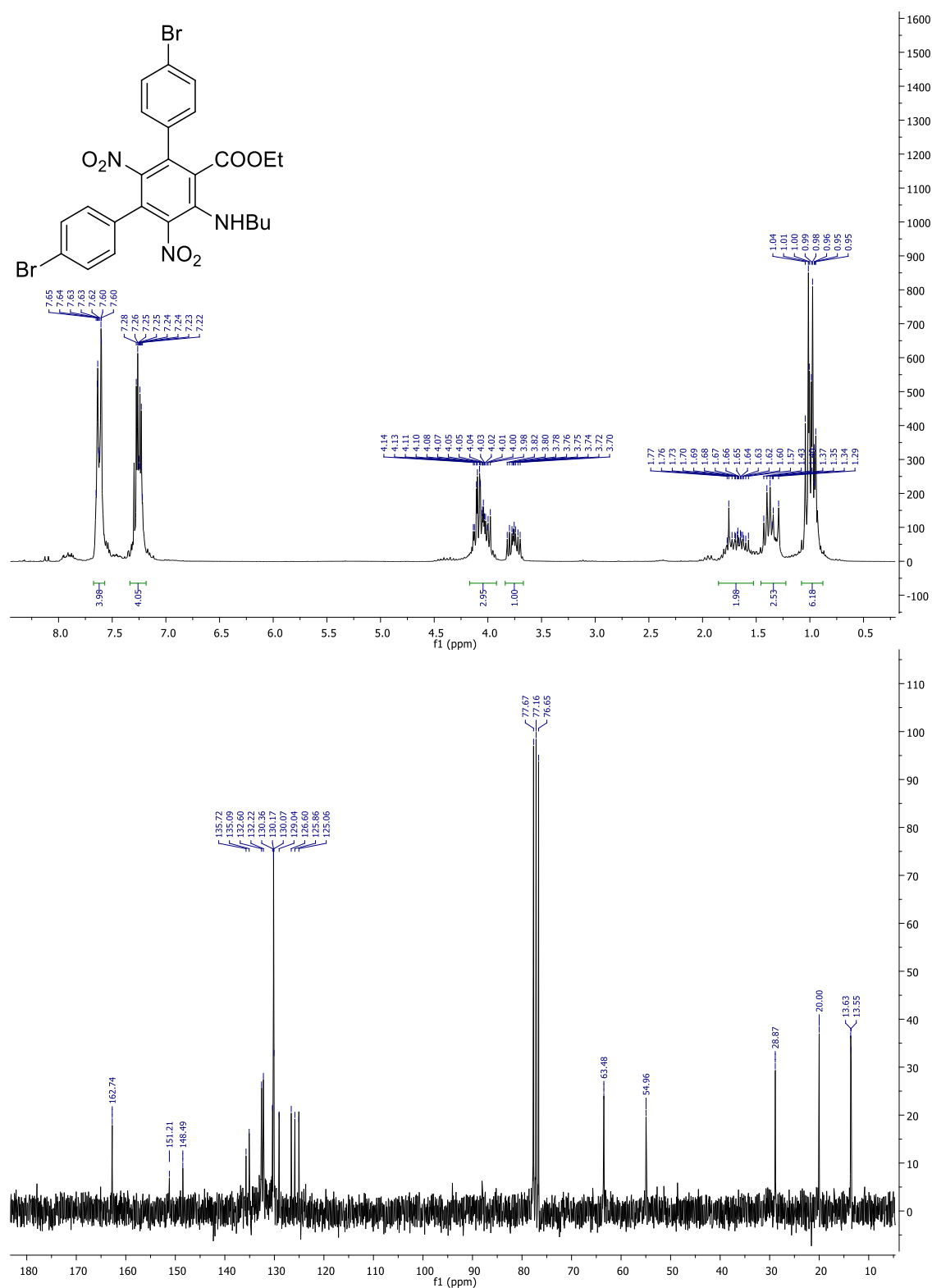
**Ethyl-2-(4-bromophenyl)-4-(2-nitrophenyl)-2,3-dihydrobenzoate (228).**

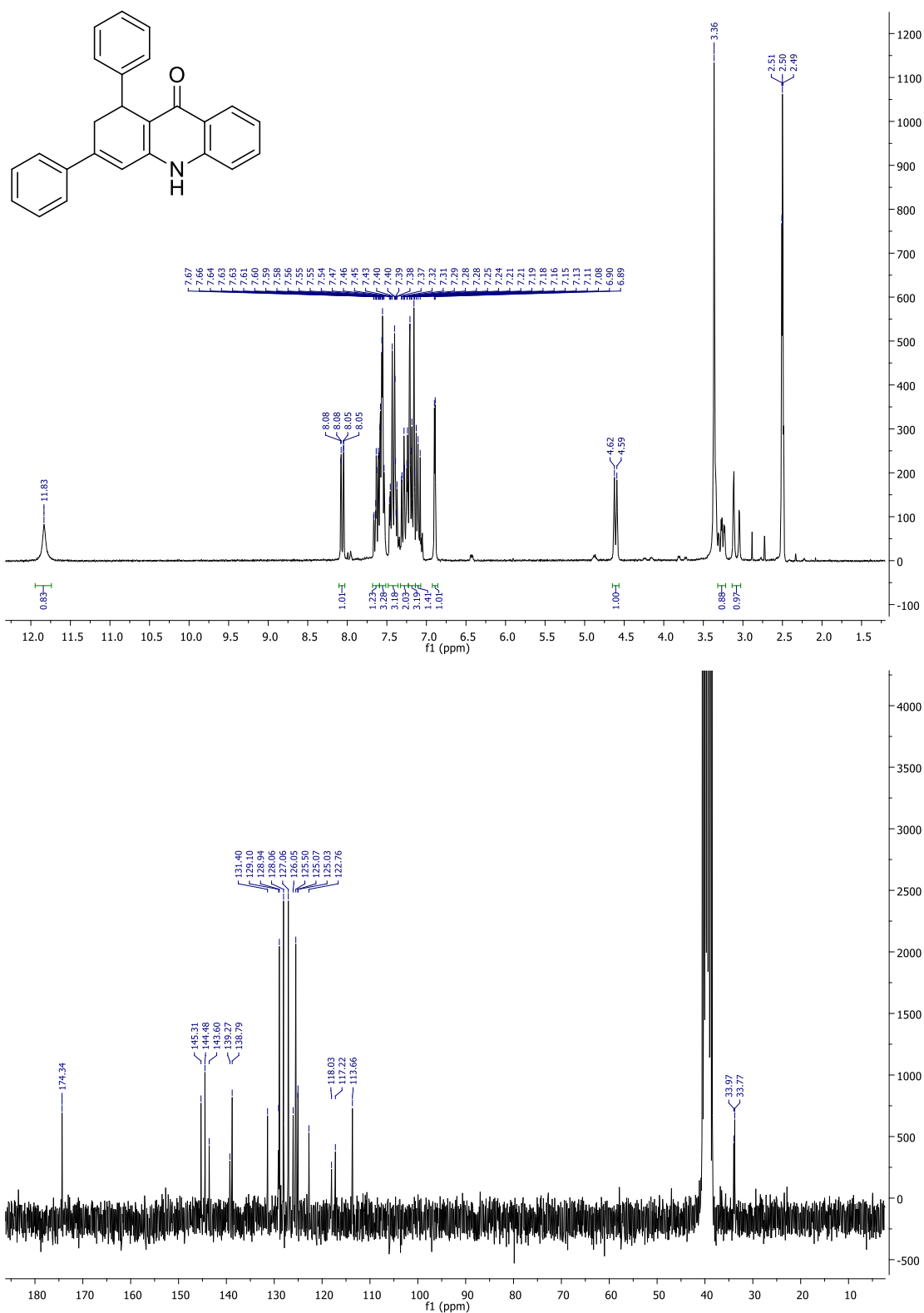
**Ethyl 1-(butylamino)-3-phenyl-9H-carbazole-2-carboxylate (231).**

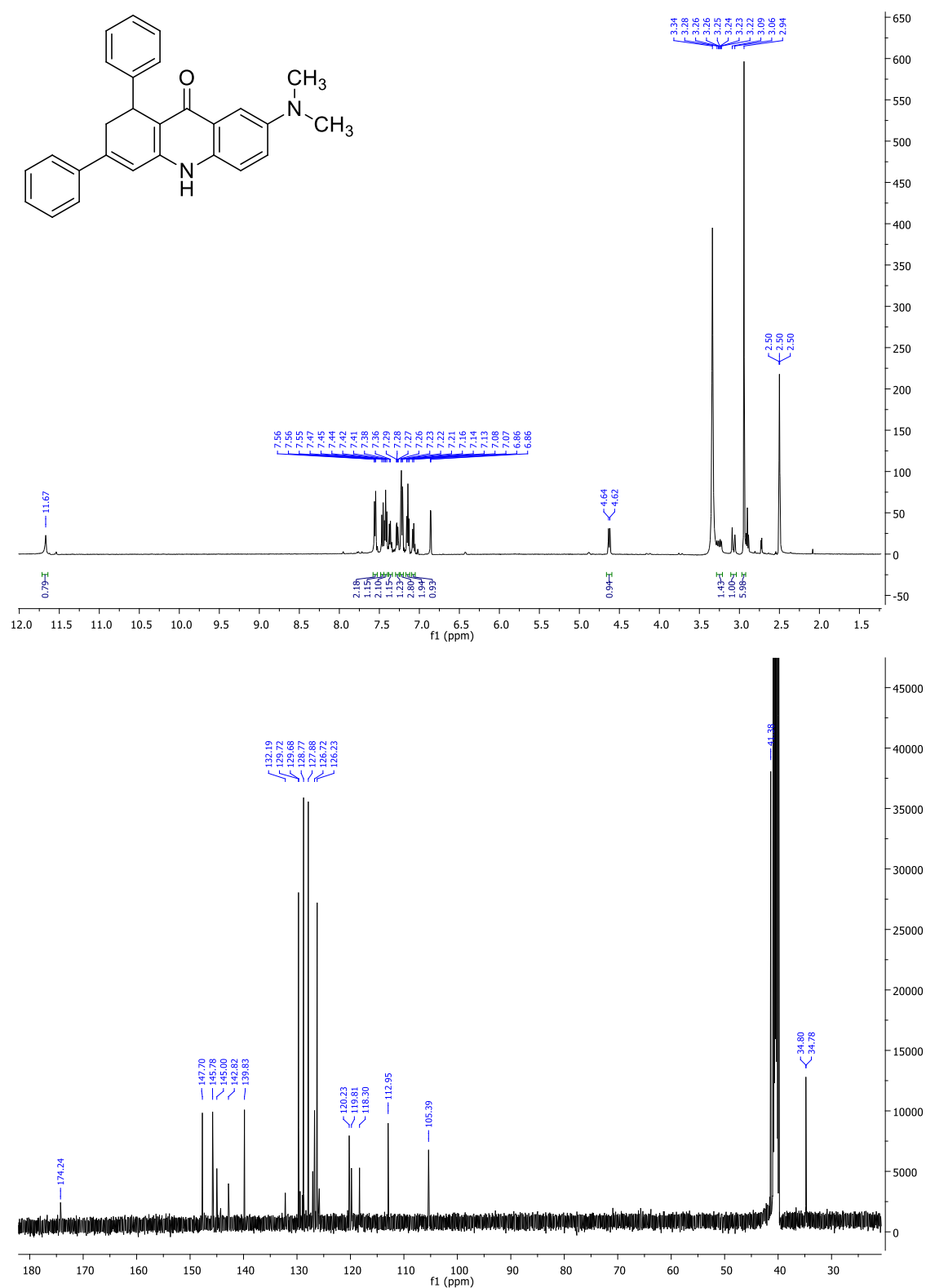
**Ethyl 3-(butylamino)-1-phenyl-9H-carbazole-2-carboxylate (232).**

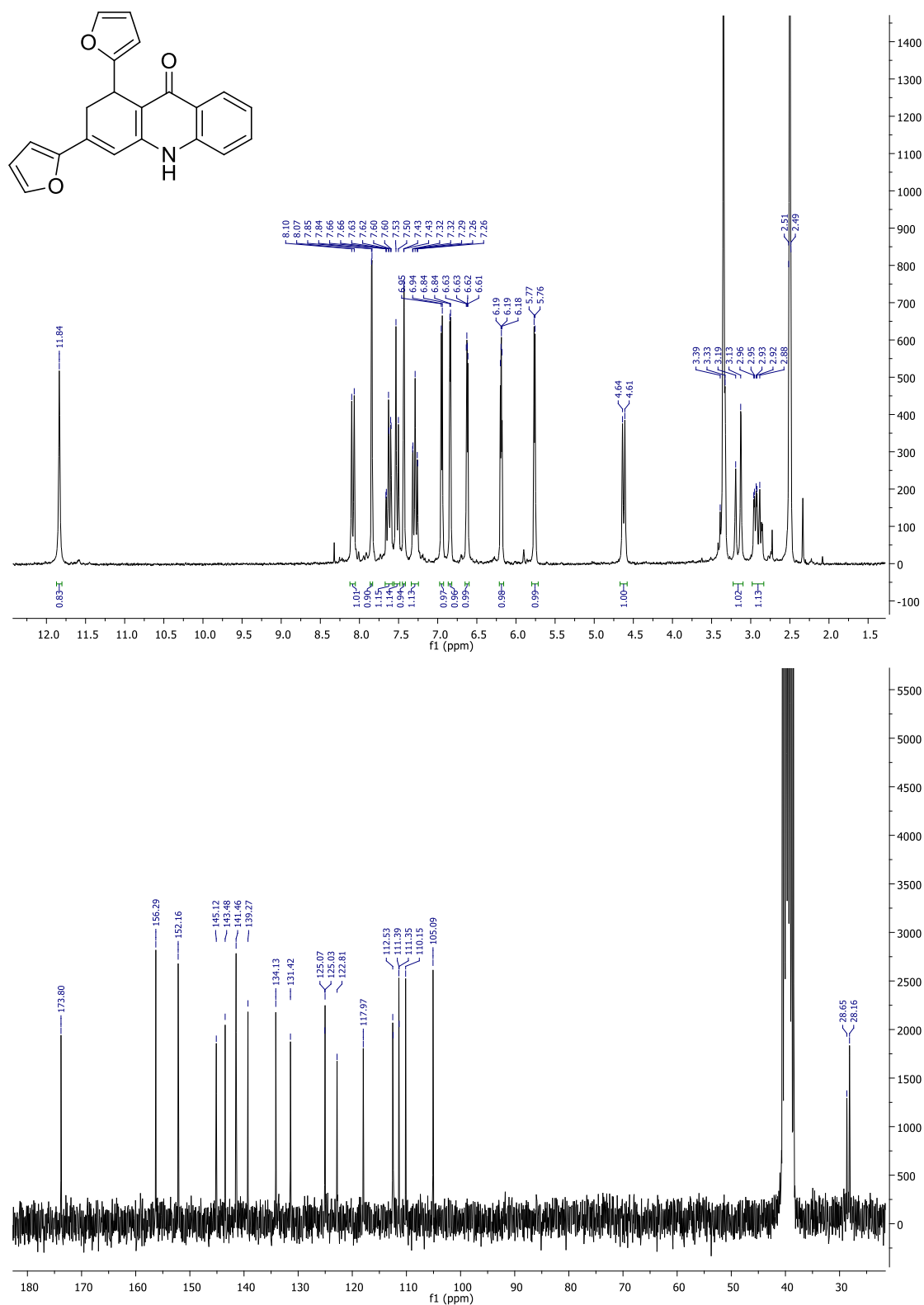


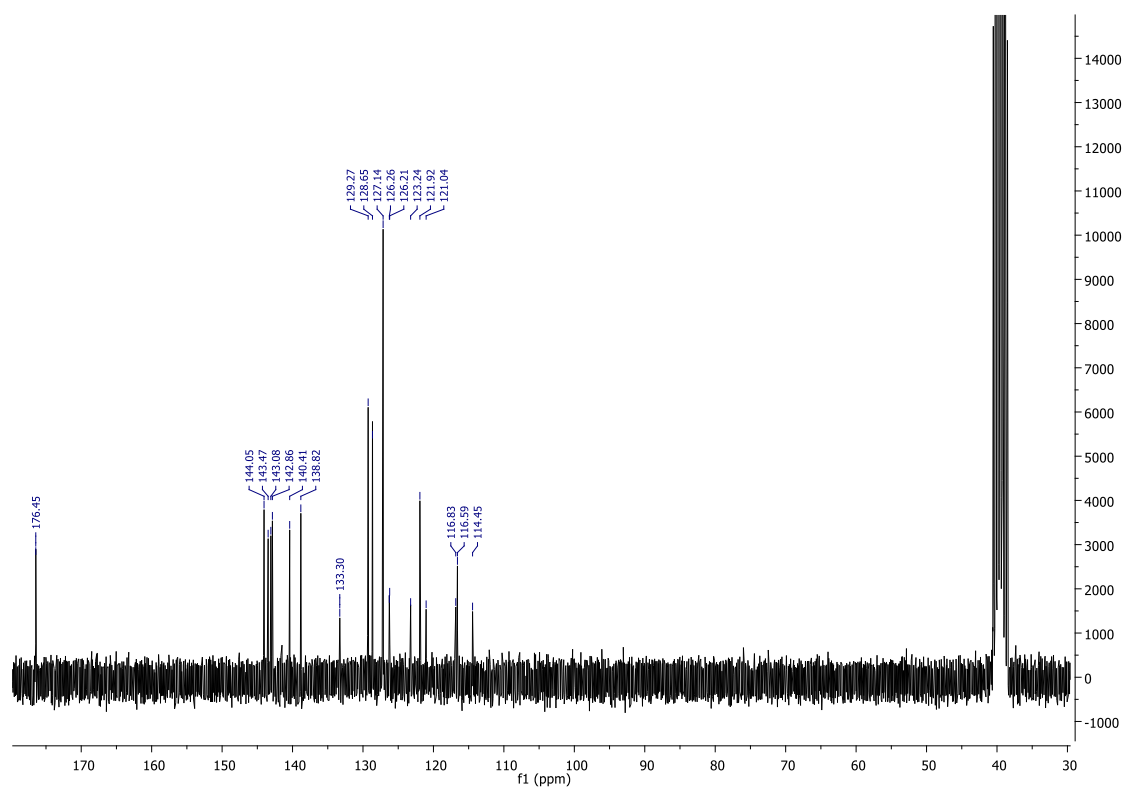
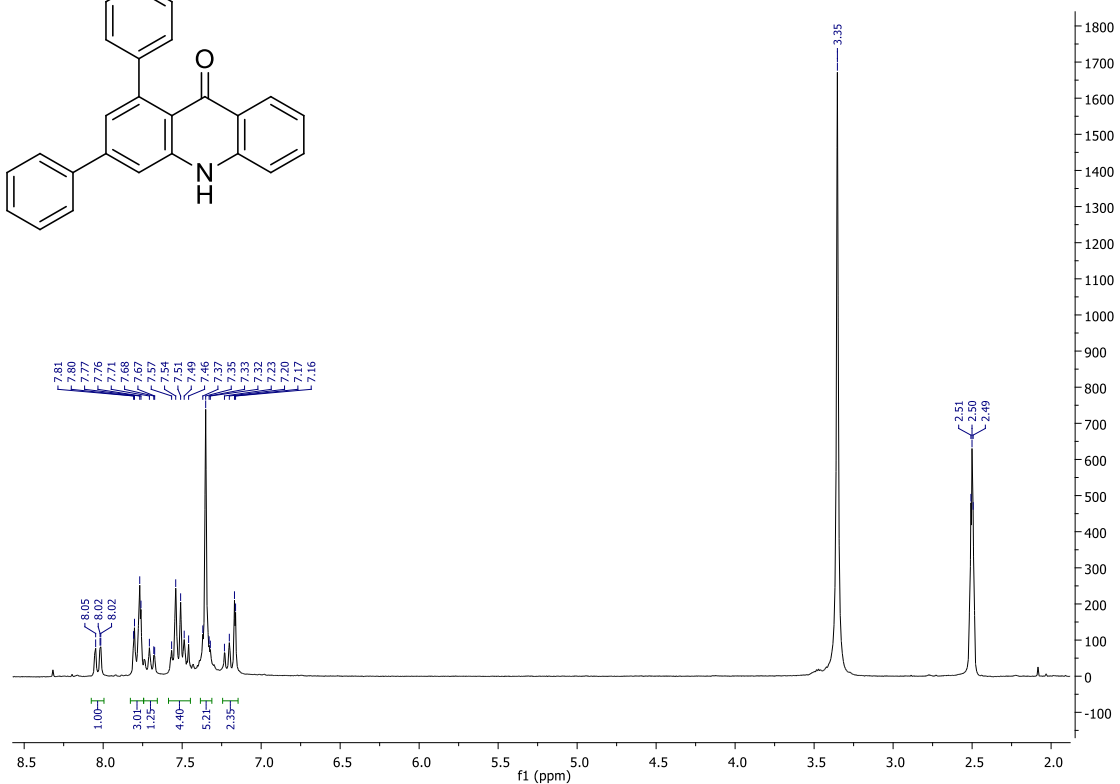
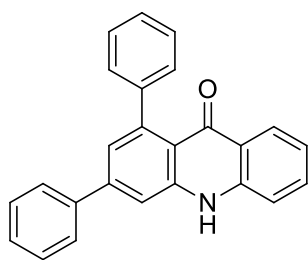
**Ethyl 6-(butylamino)-5,12-dihydroindolo[3,2-a]carbazole-7-carboxylate (233).**

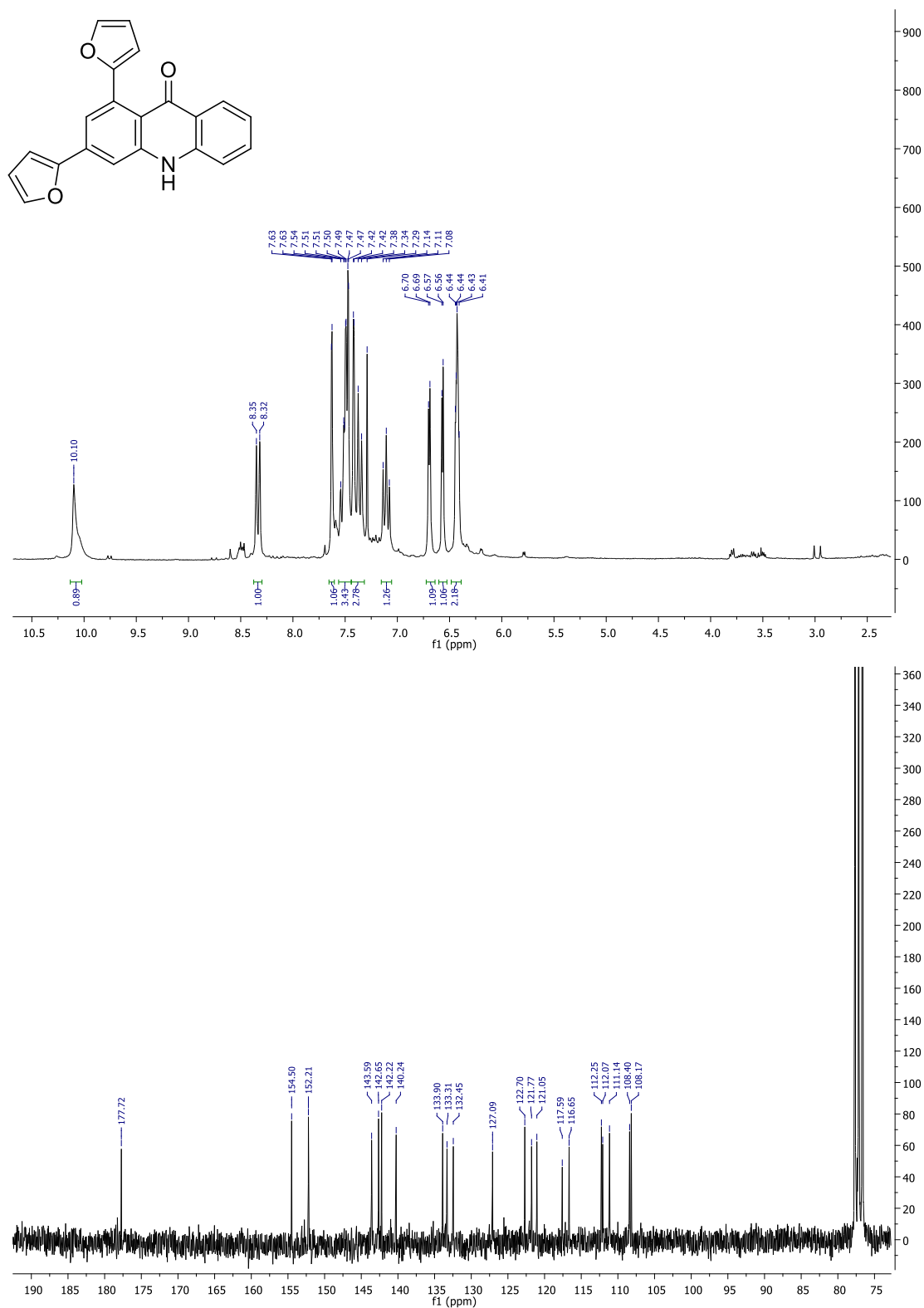
**Ethyl-6-butylamino-2,4-di-(4-bromophenyl)-3,5-dinitro-benzoate (236).**

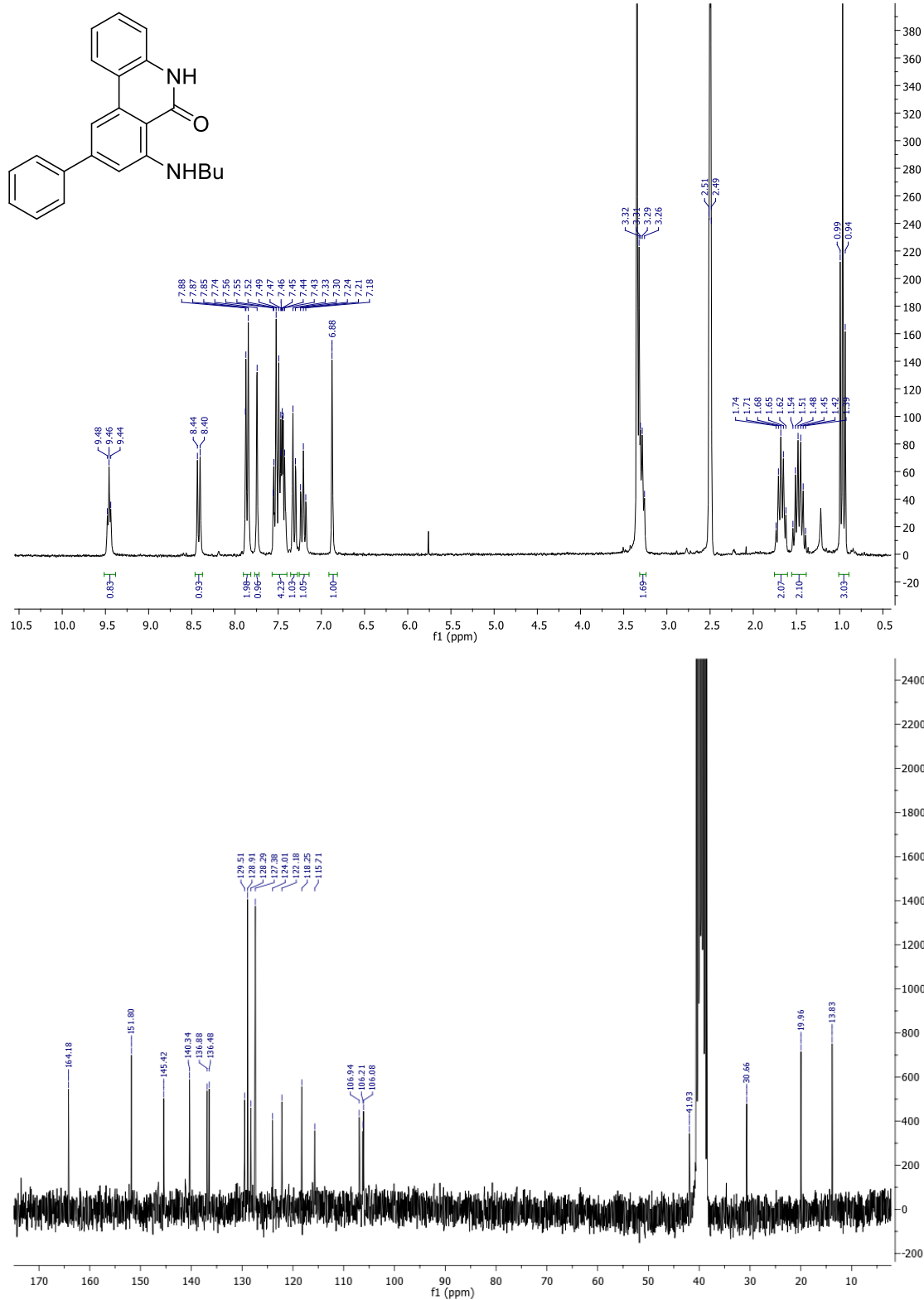
**1,3-Diphenyl-1,2-dihydroacridin-9(10*H*)-one (237).**

**7-(Dimethylamino)-1,3-diphenyl-1,2-dihydroacridin-9(10*H*)-one (238).**

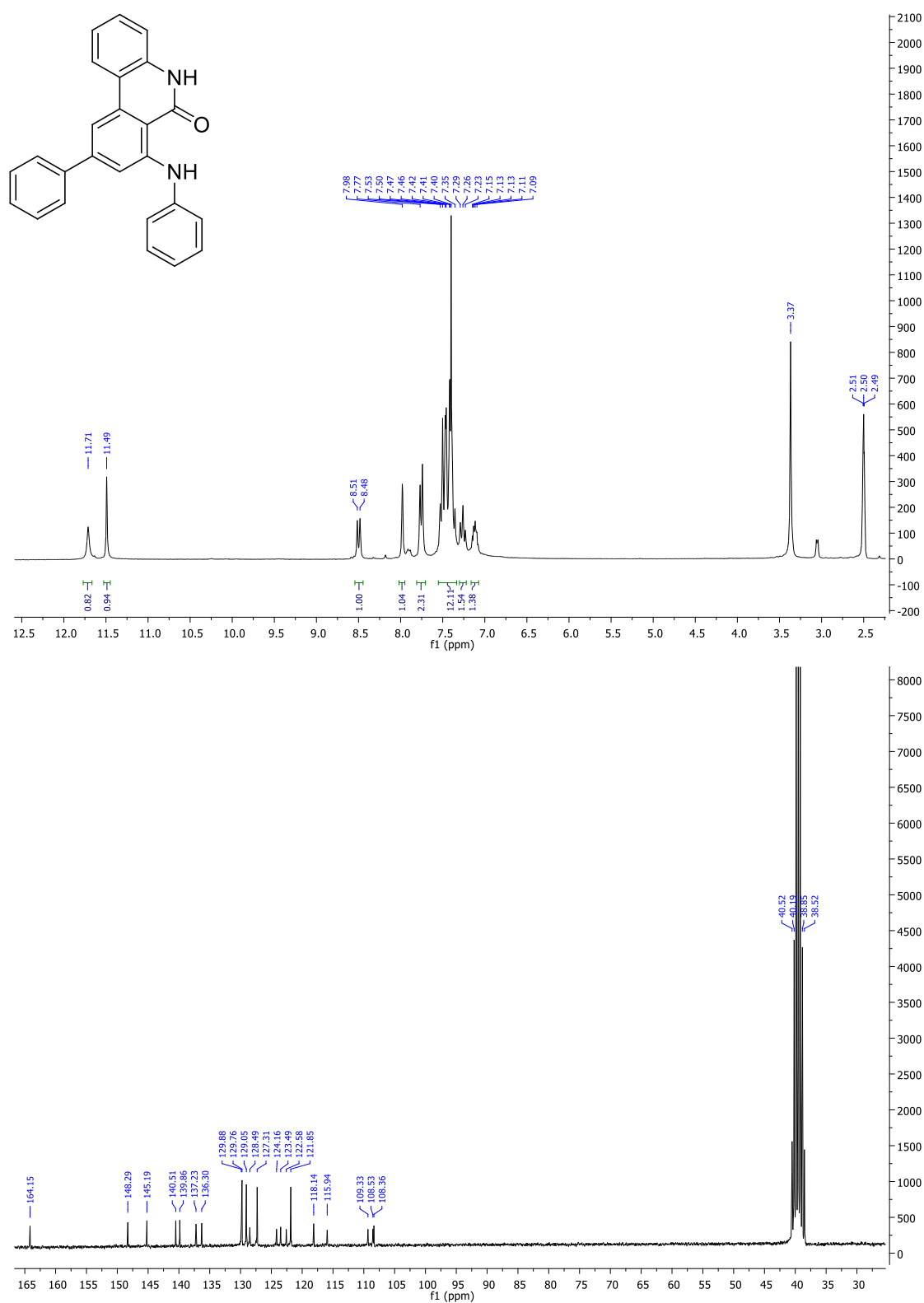
**1,3-Bis(furan-2-yl)-1,2-dihydroacridin-9(10H)-one (247).**

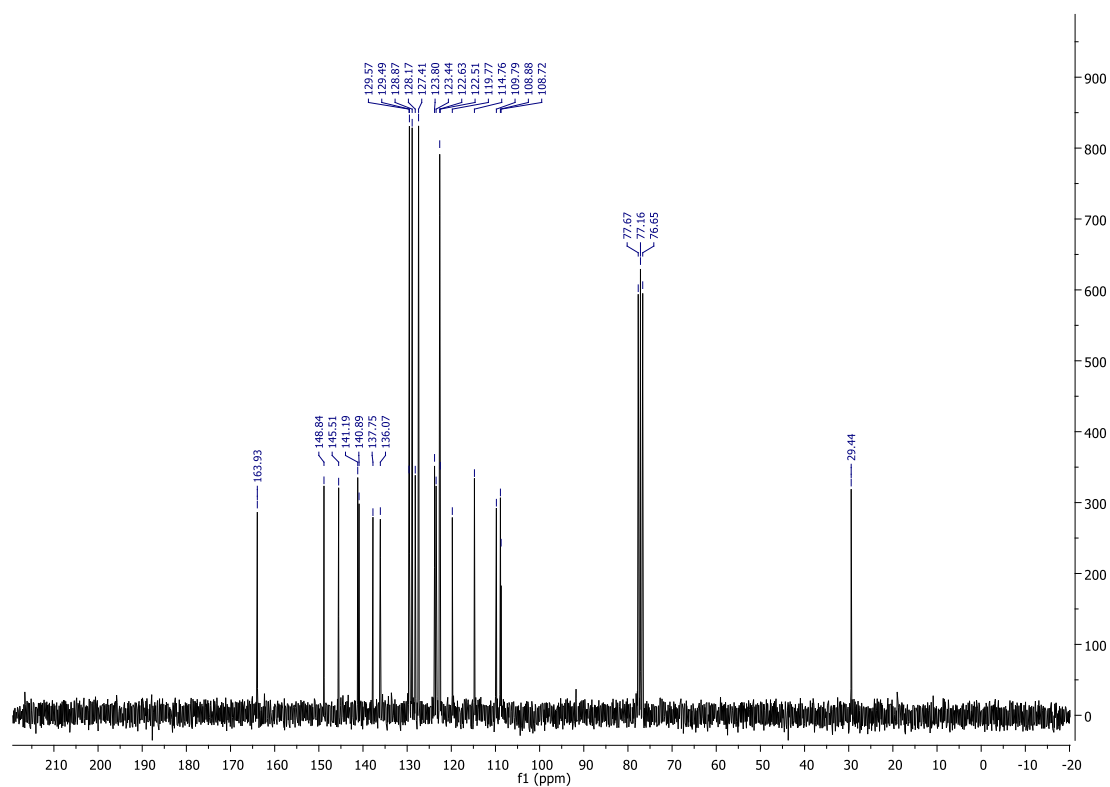
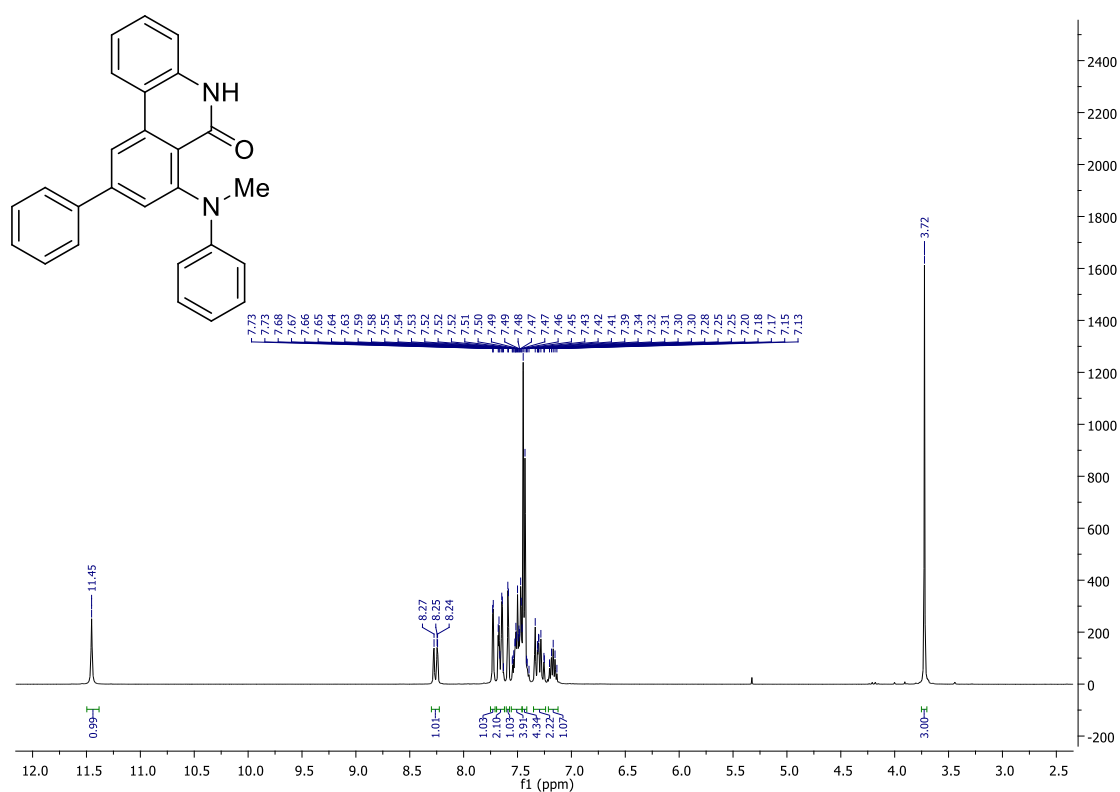
**1,3-Diphenylacridin-9(10H)-one (248).**

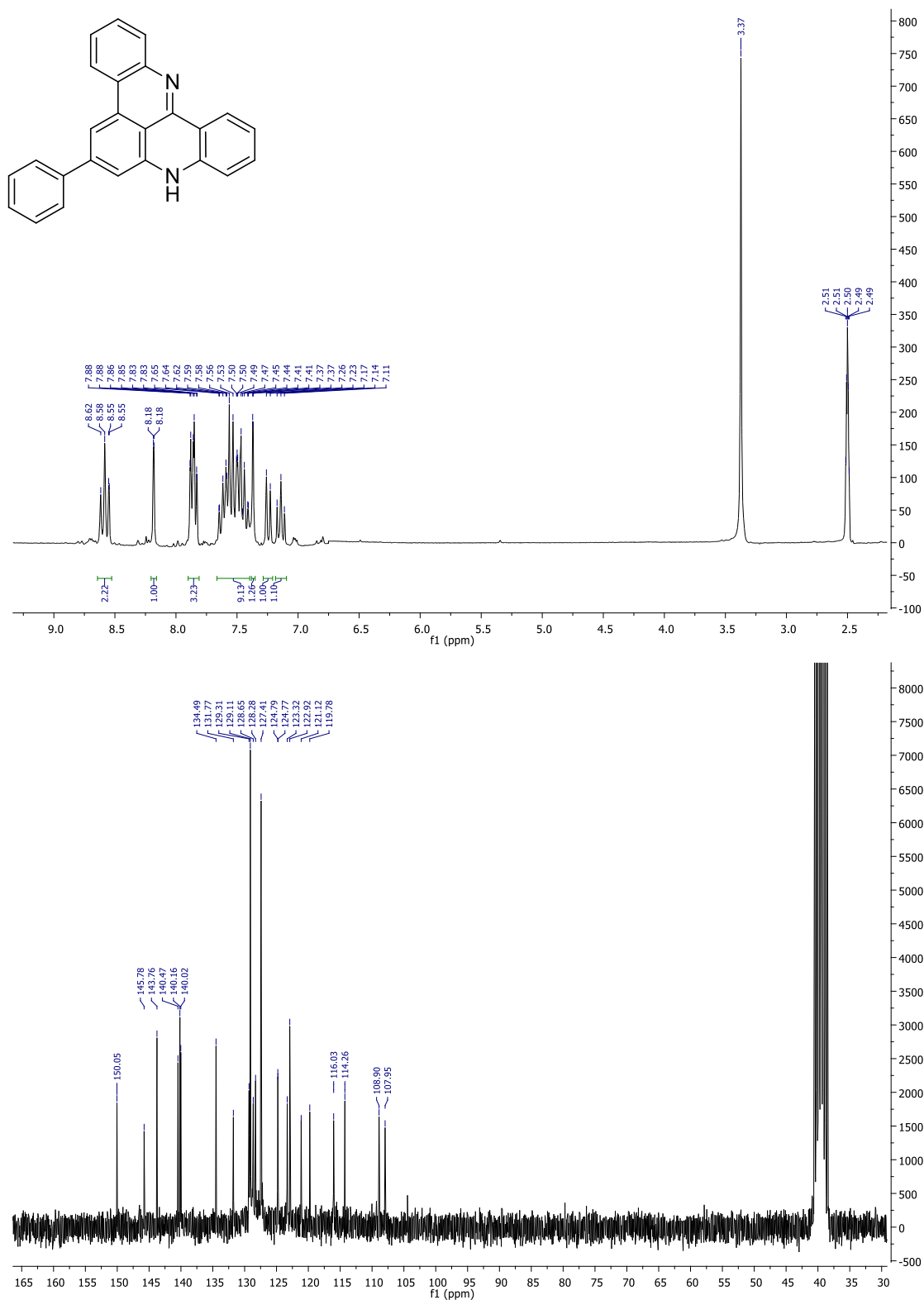
**1,3-Bis(furan-2-yl)acridin-9(10H)-one (257).**

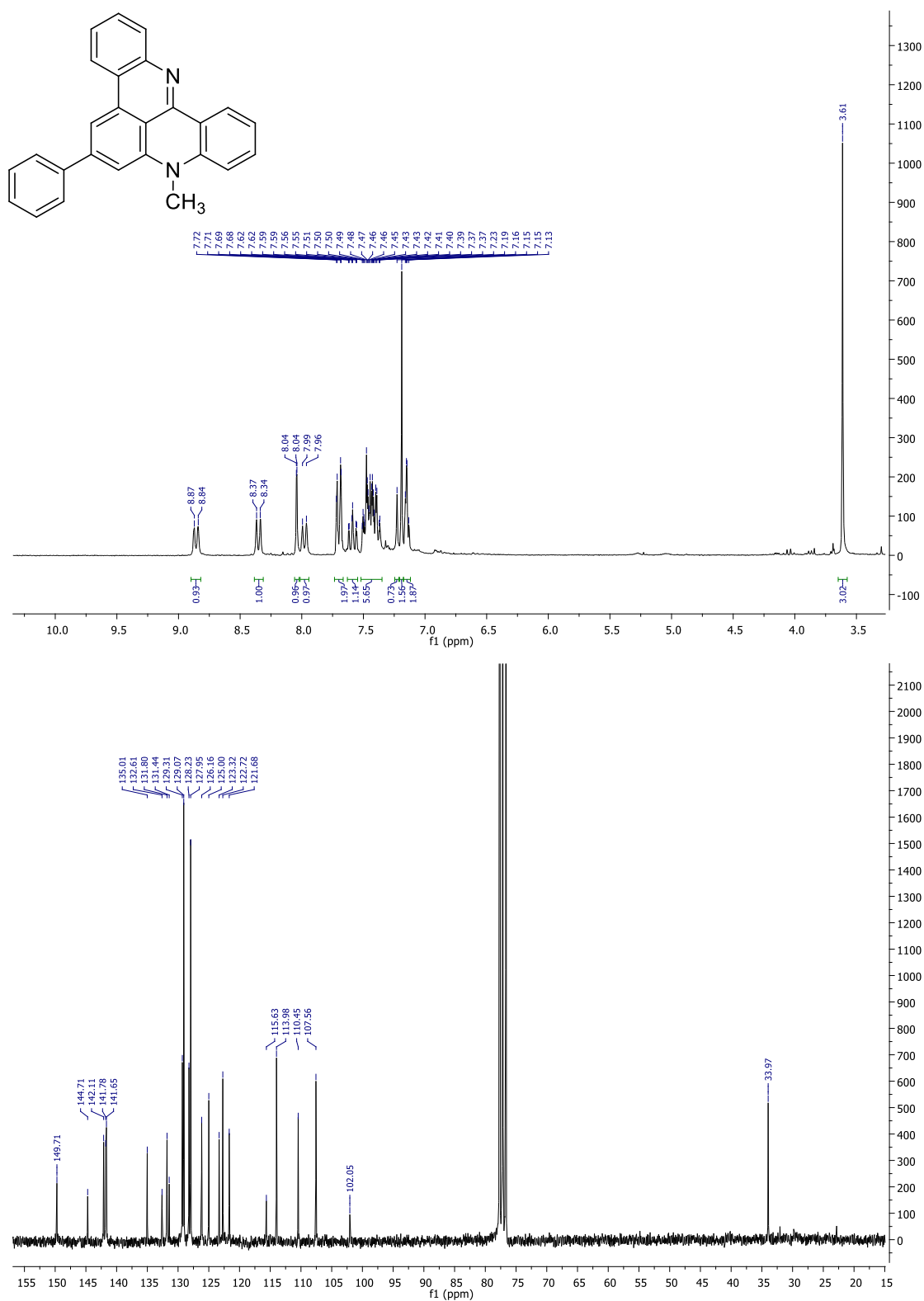
**7-(Butylamino)-9-phenylphenanthridin-6(5H)-one (258).**



**9-Phenyl-7-(phenylamino)phenanthridin-6(5H)-one (259).**

**7-(Methyl(phenyl)amino)-9-phenylphenanthridin-6(5H)-one (269).**

**6-Phenyl-8*H*-quinolino[4,3,2-kl]acridine (270).**

**8-Methyl-6-phenyl-8H-quinolino[4,3,2-kl]acridine (272).**

**8,13-Dimethyl-6-phenyl-8H-quinolino[4,3,2-kl]acridinium Iodide (273).**